

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2013

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 4 décembre 2013 à Poitiers
par Madame Sophie BRASSAT

**Pemphigoïde bulleuse et marquage IgE en
immunofluorescence directe :
corrélations immuno-clinique et pronostique**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Gérard GUILLET

Membres : Monsieur le Professeur Pierre LEVILLAIN
Monsieur le Professeur Marc PACCALIN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Vincent CANTE



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie - radiothérapie
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
12. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
13. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
14. DORE Bertrand, urologie
15. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
16. EUGENE Michel, physiologie
17. FAURE Jean-Pierre, anatomie
18. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
19. FROMONT-HANKARD Gaëlle, anatomie et cytologie pathologiques
20. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
21. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
22. GILBERT Brigitte, génétique
23. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
24. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
25. GUILLHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
26. GUILLET Gérard, dermatologie
27. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
28. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
29. HANKARD Régis, pédiatrie
30. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
31. HERPIN Daniel, cardiologie
32. HOUETO Jean-Luc, neurologie
33. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
34. IRANI Jacques, urologie
35. JABER Mohamed, cytologie et histologie
36. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
37. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (détachement)
38. KITZIS Alain, biologie cellulaire
39. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino- Laryngologie
40. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
41. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
42. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
43. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
44. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (surnombre)
45. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (surnombre)
46. MARECHAUD Richard, médecine interne
47. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
48. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
49. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
50. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
51. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
52. NEAU Jean-Philippe, neurologie
53. ORIOT Denis, pédiatrie
54. PACCALIN Marc, gériatrie
55. PAQUEREAU Joël, physiologie
56. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
57. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
58. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
59. POURRAT Olivier, médecine interne
60. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
61. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
62. RICHER Jean-Pierre, anatomie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
2. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
3. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
4. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
5. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
6. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
7. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
8. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
9. DIAZ Véronique, physiologie
10. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
11. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
12. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
13. HURET Jean-Loup, génétique
14. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
17. MIGEOT Virginie, santé publique
18. ROY Lydia, hématologie
19. SAPANET Michel, médecine légale
20. THILLE Arnaud, réanimation
21. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeur associé des disciplines médicales

SCEPI Michel, thérapeutique et médecine d'urgence

Maîtres de Conférences associés de Médecine générale

BINDER Philippe
BIRAULT François
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VALETTE Thierry

Professeur certifié d'Anglais

DEBAIL Didier

Maître de conférences des disciplines pharmaceutiques enseignant en médecine

MAGNET Sophie, bactériologie - virologie

Professeurs émérites

1. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales
2. DABAN Alain, oncologie radiothérapie
3. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie
4. GIL Roger, neurologie
5. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
7. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
6. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex émérite)
9. BURIN Pierre, histologie
10. CASTETS Monique, bactériologie - virologie - hygiène
11. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
12. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
13. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
14. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
15. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
16. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex émérite)
17. GOMBERT Jacques, biochimie
18. GRIGNON Bernadette, bactériologie
19. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
20. KAMINA Pierre, anatomie (ex émérite)
21. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
22. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
23. MARILLAUD Albert, physiologie
24. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
25. PATTE Dominique, médecine interne
26. PATTE Françoise, pneumologie
27. POINTREAU Philippe, biochimie
28. REISS Daniel, biochimie
29. RIDEAU Yves, anatomie
30. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
31. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
32. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex émérite)
33. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS :

A Monsieur le Professeur GUILLET

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Pendant ces quatre années d'internat, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement pertinent et critique et profiter de votre compétence et expérience auprès des patients et de leur famille. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur LEVILLAIN

Vous me faites l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et pour votre implication dans cette thèse. Travailler à vos côtés pendant six mois fut riche en connaissance. Veuillez trouver le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur PACCALIN

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Recevez ici le témoignage de ma vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CANTE

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ta disponibilité de chaque instant, pour ton enseignement dermatologique et chirurgical rigoureux. Merci de tes encouragements musclés lors de ces derniers six mois, tant professionnels que personnels, qui m'ont permis d'avancer. A bientôt en Mini dans le Pays Basque. CAÑA !

A ma famille

A Sylvain-Mamouq-Bibou, mon âme sœur : merci pour ton amour, ta patience et ton optimisme quotidien depuis 8 ans. Je suis consciente de tout le chemin parcouru depuis Montalivet ;) en distance, en temps et en moments inoubliables qui n'auraient pas été si beaux sans toi. A notre nouvelle vie ensemble. Je t'aime.

A ma mère : merci pour ton amour, ta force et ta volonté de fer. Merci de m'avoir guidé malgré les difficultés et de m'avoir préparé à la vie. Merci pour tous nos fous rires. Merci d'être là pour moi à chaque instant. Je t'aime mille mille.

A ma sœur Laure : Taïou, merci pour ta patience durant ces années passées ensemble à Bayonne et Bordeaux. J'espère profiter plus de toi maintenant. Je t'aime très fort. Piiiiiii !

A mon Parrain : merci pour ton soutien sans faille depuis 27 ans, ta disponibilité, ta bienveillance et ton affection qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.
A Armande, Raphaël, Pascal et Dominique.

A ma Marraine : merci pour ton écoute, ton temps et je ne pouvais pas laisser de côté les croque-monsieur !

A Jean-Paul et les cousines bretonnes Audrey et Sandra.

A mes beaux-parents Carole et Nor-eddine : merci pour votre soutien à Bordeaux. Merci de votre accueil chaleureux depuis toujours.

A Nadia et Alexis, merci pour toutes ces parties de belote et d'école des Champions où l'on se bat avec passion, où on donne tout son cœur pour être le meilleuuuuur (Bernard Minet) entre midi et deux !

A Nana, Tonton Hubert, Sylvie, Marco, Guillaume et Mélanie : merci pour tous ces souvenirs heureux à Villamblard pendant tant d'années qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. J'espère qu'il y en aura plein d'autres !
A Pépé et Mémé.

Aux mamis et papis qui m'ont vu grandir : Mamie et Papi Maïs, Nanane et Gilbert, Lulu et Jean-Pierre.

A Pierre Gosselin, pour ton soutien constant depuis des années, ton accueil à Bayonne avec toute ton équipe et tes conseils précieux pour le futur.

A la Narouuute, maxi ronron et maxi câlin en collier de chat ! J'espère que tu auras un petit frère bientôt comme Imanol. Aux zouzous de la maison.

A mes amis qui supportent mon côté Darky :

Tata Agathe, la plus « ancienne » ☺ avec qui j'ai partagé tant de moments : des Doc Marteen's à Saint Amand, des sous-colles à la Victoire, des Philippes de la BU, des anti-FIFA, des remises en question existentielles téléphoniques fréquentes, de la purée au lait de chèvre et au canard, du manteau feuille associé au sac cochon, bref il y en a trop... On ne le répètera jamais assez : Merci d'exister.

A Ticoune : pour l'ensemble de ton Œuvre Maître... Merci pour ta patience pour les stats et la drop box. J'espère que bientôt, tu n'auras plus à calculer la distance qui nous sépare !

A Canz, Miren et Gabin, Cédric, Delbast, Elise et Basile, Chanou, Delage, Zé : à tous nos souvenirs de BU, de RU, et de Bordeaux pendant nos belles années d'externat !

A Julie, la guedin : à Bordeaux, en soirée mousse, dans le camion d'Hasparren, dans l'avion de la Réunion, en gardiennage de PE au WEI, et dans la night de Montpellier ! A très vite !

Aux Goimards et à votre Elma si joviale et épanouie ! Pas étonnant avec les petits plats de Marc !

A Mathou pour ton enthousiasme à la vie ! Et notre partage de vie trépidante!

A Mouss. Je te promets qu'un jour tu embrasseras Pottoka à Jean Dauger !

A Guillaume Vesselle. Fore chueure ! Quand tu veux à Bayonne pour visiter tous les monuments et musées !

A Maïky et ton microdissecteur et le microdissecteur de ton microdissecteur... on pourrait aller loin, très loin ! Je respecterai toujours ta patience en anapath et ta capacité à couper ton audition lorsqu'il y a trop de sons venant d'internes de dermato !

A Cynthia. Et à ton petit âne sur le lit.

A Pierre pour ton pouvoir motivationnel, la jolie Dame Orane et bébé Maxence.

A Adrien et Marion, les chtis.

A Kervin et Stéphanie, bientôt voisins (enfin presque à 1h !)

A Coachy, queutchy, quedechi, quedechio !

A Glauudy et Danou les amoureux de la capitale !

A Manou, Régis, pour vos hey baïbé !

A Anne-Emmanuelle et Yohan, pour votre motivation.

A Marie-Laure et Yvan pour leur gentillesse.

Aux Soulacais, nombreux !

A mes cointernes :

A Camille, cointerne de choc du début à la fin d'internat. Merci pour ton soutien de tous les jours, ton organisation, nos délires. Beaucoup de bonheur avec Charles.

Aux zuh-zuh pets de l'hiver 2011 : Sophie, Julie la grosse et Anne-Clé et sa bigoudène. Sexy beach ☺ Semestre mémorable ! Beaucoup de bonnes choses avec vos maris MG : Vincent, Paul et Coco.

A DJ Moon et à toutes les wélie, à toutes les blondes platines Dj! Merci pour tous ces bons moments!

Aux cointernes du dernier semestre : Tophus (64 represent !), Stef (chaussures cloutées, ça fait tièpe), Pr. Morgado (quoi? j'ai pas compris, tu peux répéter?), Damien Boutin (j'ose pas manger les bonbons Hello Kitty).

A Nath (pull violet), Mathilde (Shrek), Céline (Denver), et Sylvie (et toutes tes chansons sur le PC de MB), cointernes géniales de Niort.

A Céline pour ta patience en anapath.

A Mag, merci pour tout. Tu as su me pousser lorsqu'il le fallait et je te remercie de m'avoir donné la confiance nécessaire à la pratique de la dermatologie et la volonté de progresser. Tu m'as énormément appris et pas uniquement la dermatologie. Merci pour ta bonne humeur, tes blagues, ta poche plastique DASRI accrochée à ta botte au H8C...

A Ewa : travailler avec toi a été riche en enseignement. Merci d'avoir partagé ton savoir et ton expérience.

A Cécile et toute l'équipe de dermatologie de La Rochelle.

A toute la dermato :

A Marité pour mes courriers de 3 km de long et pour ton pâté, ton jambon et tout le reste. A Nathalie, Ingrid, Elodie et Céline.

A Ma grande Jeroche (fan des verrues et comédons), Anne-Lise (j'utilise à fond l'agenda URGO), Kikou (réchauffe tes mains) et Isabelle (un peu de parfum Mystique?), Audrey (et tes gâteaux du matin à la consult !miam !), Mag, Stef et Christine de l'HDJ (secouristes certifiées grande catastrophe un certain vendredi matin de fatigue extrême...), Grellard, Martine, Isabelle, Toinou (ensemble du début à la fin ou presque), Virginie (j'ai encore de la mousse à raser dans les cheveux), Naaaaadiaaaa, Tania, Claire, Audrey, Mélanie, Elise, Eugénie, Marie-France, Christine, Nathalie, Hélène et toute l'équipe du H6B.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	11
2. GENERALITES.....	12
2.1. <i>Physiopathologie.....</i>	12
2.1.1. Rappel sur la structure de la peau	12
2.1.2. Les auto-anticorps de la pemphigoïde bulleuse.....	20
2.2. <i>Critères diagnostiques</i>	21
2.2.1. Clinique.....	21
2.2.2. Paraclinique.....	26
2.3. <i>Traitements.....</i>	31
2.3.1. Professionnels impliqués.....	31
2.3.2. Prise en charge thérapeutique.....	32
2.4. <i>Facteurs de risque</i>	34
2.4.1. De survenue de la maladie	34
2.4.2. De rechute.....	34
2.5. <i>Justification de l'étude.....</i>	35
3. MATERIEL ET METHODES.....	36
3.1. <i>Schéma de l'étude</i>	36
3.2. <i>Critères d'inclusion</i>	36
3.3. <i>Critères d'exclusion</i>	36
3.4. <i>Recueil des données.....</i>	36
3.5. <i>Analyse statistique.....</i>	39
3.5.1. Analyse descriptive de la population	39
3.5.2. Analyse statistique de comparaison des caractéristiques.....	40
4. RESULTATS	41
4.1. <i>Caractéristiques générales.....</i>	41
4.2. <i>Caractéristiques de la maladie.....</i>	43
4.3. <i>Caractéristiques biologiques</i>	44
4.4. <i>Rechute</i>	44
4.5. <i>Marquage IgE en IFD.....</i>	45
4.5.1. Positivité IgE en IFD	45
4.5.2. Corrélation immuno-clinique.....	47
4.5.3. Corrélation immuno-biologique	48

4.5.4. Corrélation immuno-pronostique	49
5. DISCUSSION	50
5.1. <i>Marquage IgE en IFD</i>	50
5.2. <i>Limites et forces de l'étude</i>	53
5.2.1. Schéma de l'étude	53
5.2.2. Technique.....	53
5.2.3. Observance des patients.....	57
6. CONCLUSION	58

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : Les 4 régions de la peau	12
Figure 2 : Les 4 couches de l'épiderme.....	13
Figure 3 : Les 4 populations de l'épiderme.....	15
Figure 4 : Microscopie électronique faible grossissement.....	16
Figure 5 : Schéma d'un hémidesmosome	19
Figure 6 : Localisation schématique des différentes molécules	21
Figure 7 : Bulles tendues et croûtes sur placard érythémateux.....	23
Figure 8 : Bulles tendues et évolution croûteuse	24
Figure 9 : Placards polycycliques urticariens sur lesquels se développent des bulles.....	24
Figure 10 : Bulles à contenu citrin sur base érythémateuse et érosions	25
Figure 11 : Atteinte distale dyshidrosiforme.....	25
Figure 12 : Atteinte bulleuse de la face latérale des doigts	26
Figure 13 : Marquage en immunofluorescence de la JDE : anti-C3 objectif x20.....	28
Figure 14 : Marquage en immunofluorescence de la JDE : anti-IgG objectif x40	29
Figure 15 : Marquage témoin positif IgE (cellules du derme), objectif x40	39
Figure 16 : Répartition homme-femme.....	42
Figure 17 : Répartition diagnostic initial-rechute	42
Figure 18 : Marquage IgE le long de la membrane basale, objectif x20	46
Figure 19 : Marquage IgE de l'échantillon (n=60)	46
Figure 20 : Ac polyclonaux dirigés contre plusieurs épitopes de l'antigène.....	54
Figure 21 : Ac monoclonaux dirigés contre un seul épitope de l'antigène	55
Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de l'échantillon (n=60)	43
Tableau 2 : Nombre de bulles dans l'échantillon (n=60).....	43
Tableau 3 : Nombre de territoires atteints (n=60)	44
Tableau 4 : Répartition nombre de rechutes (n=26).....	45
Tableau 5 : Marquage IgE et ancienneté de la lame.....	47
Tableau 6 : Tableau récapitulatif Marquage IgE- forme clinique.....	48
Tableau 7 : Tableau récapitulatif forme clinique-rechute.....	49
Tableau 8 : Manifestations clinico-biologiques d'injection IgG et IgE sur souris.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

°C :	Degrés Celsius
Ac :	Anticorps
Ag :	Antigène
BPAG1 :	Bullous Pemphigoid Antigen 1
BPAG2 :	Bullous Pemphigoid Antigen 2
C3 :	Fraction C3 du complément
CHU :	Centre Hospitalo-Universitaire
DBAI :	Dermatose Bulleuse Auto-Immune
EHPAD :	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
ELISA :	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
Fig. :	Figure
IFD :	Immunofluorescence Directe
IFI :	Immunofluorescence Indirecte
IgE :	Immunoglobuline E
IgG :	Immunoglobuline G
IL :	Interleukine
JDE :	Jonction Dermo-Epidermique
MB :	Membrane basale
Min :	Minute
mm :	Millimètre
PB :	Pemphigoïde Bulleuse
U/mL :	Unité internationale par millilitre
µm :	Micro-mètre
UV :	Ultra-Violet

1. INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) de l'adulte, avec une incidence annuelle de 300 cas/million d'habitants en France (1). L'incidence a été multipliée par 3 en 15 ans. Cette maladie touche avec prédilection les sujets âgés avec un âge moyen des patients en France de 83 ans (2).

Depuis plus de 30 ans, des progrès ont été réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie. Elle est caractérisée par l'existence d'anticorps anti-peau, responsable d'une perte de cohésion dermo-épidermique. Ces anticorps (Ac) sont dirigés le plus souvent contre des protéines de la membrane basale (MB) épidermique.

Les signes caractéristiques sont des bulles tendues, de grande taille, reposant sur des plaques urticariennes fixes associées à un prurit féroce. Des formes atypiques ont été décrites dans 10 à 20% des cas : prurigo, dyshidrose palmo-plantaire, formes érosives sans bulle, eczématiformes ou urticaire-like. L'atteinte muqueuse est rare.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques et est confirmé par des examens complémentaires, notamment sur l'immunofluorescence directe (IFD) sur biopsie en peau péri-bulleuse, identifiant des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale de l'épiderme.

Plusieurs études ont décrit un rôle des IgE dans cette pathologie. Leur présence a été détectée dans le sang et en dépôt le long de la membrane basale épidermique lors de l'IFD dans plusieurs travaux (3-8). Peu d'études ont évalué l'impact pronostique et clinique de cet anticorps en IFD sur la maladie (8-9).

Notre travail a pour objectif principal de rechercher la corrélation immuno-clinique et comme objectif secondaire d'identifier une corrélation immuno-pronostique chez les patients atteints de PB.

2. GENERALITES

2.1. Physiopathologie

2.1.1. Rappel sur la structure de la peau

La peau est subdivisée en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme.

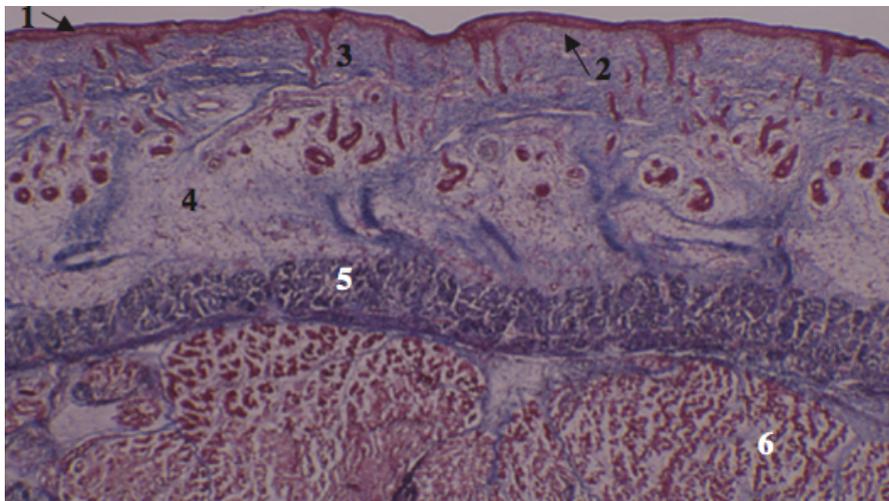


Figure 1 : Les 4 régions de la peau (10)

(1) épiderme, (2) jonction dermo-épidermique, (3) derme, (4) hypoderme, (5) aponévrose, (6) tissu musculaire (peau fœtale plantaire à 22 semaines de grossesse, coloration trichrome)

2.1.1.1 L'épiderme

C'est un épithélium de revêtement stratifié et pavimenteux. Il est constitué de 4 strates de la profondeur à la superficie :

- Assise basale unicellulaire
- Couche épineuse
- Couche granuleuse
- Couche cornée

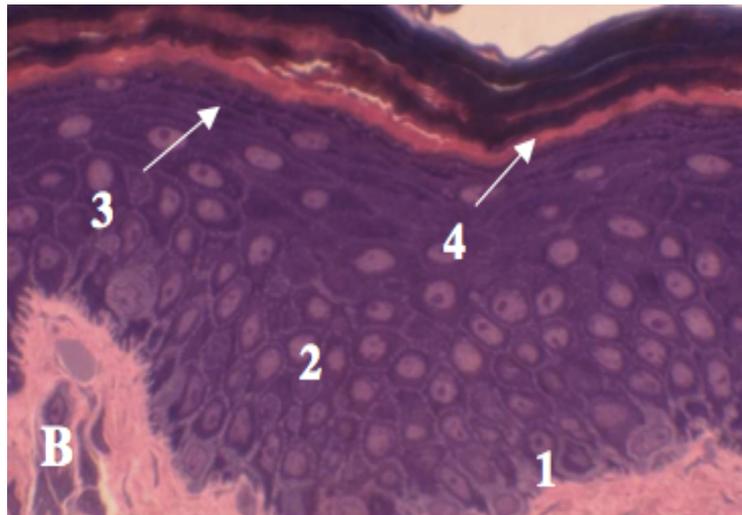


Figure 2 : Les 4 couches de l'épiderme (10)

(1) couche basale, (2) couche épineuse, (3) couche granuleuse, (4) couche cornée
(peau épaisse, coupe semi-fine, bleu de toluidine/safranine)

L'épiderme est constitué de 4 types cellulaires :

- Les kératinocytes :

Ils représentent 80% de l'ensemble des cellules épidermiques. Leur différenciation et leur migration donnent l'architecture de l'épiderme :

- Couche basale : les kératinocytes sont en contact avec la jonction dermo-épidermique sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques
- Couche épineuse : les kératinocytes sont plus polygonaux et l'aspect épineux vu en microscopie optique correspond aux desmosomes.

- Couche granuleuse : apparition de granulation dans le cytoplasme des kératinocytes
- Couche cornée : perte du noyau des kératinocytes, compacte en profondeur et desquamante en superficie.

Ils sont reliés entre eux par des systèmes d'adhésion : les desmosomes, permettant la cohésion de l'épiderme. Ces desmosomes sont des ponts inter-kératinocytaires visible en microscopie électronique. Ils sont constitués de protéines transmembranaires de la classe des cadhérines (desmogléine et desmocolline) et de la plaque desmosomale intra-cytoplasmique (desmoplakine et plakoglobuline).

- Les mélanocytes :

Ils constituent la deuxième grande population de l'épiderme et sont situés dans la couche basale. Ils ont une fonction de synthèse des mélanines.

- Les cellules de Langerhans :

Elles représentent 3 à 8% des cellules épidermiques. Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T. Elles sont produites dans les organes hématopoïétiques et migrent dans l'épiderme pour assurer leur fonction.

- Les cellules de Merkel :

Ce sont des cellules neuro-épithéliales ayant un rôle de mécano-récepteur. Elles sont irrégulièrement réparties dans l'épiderme et leur nombre varie en fonction du site anatomique (lèvres, pulpes digitales).

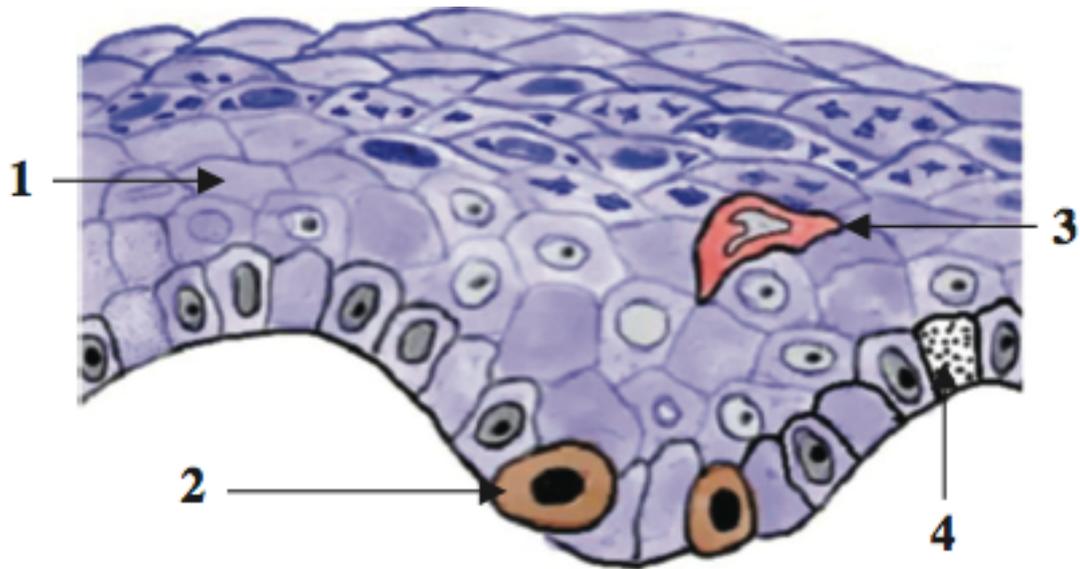


Figure 3 : Les 4 populations de l'épiderme (10)

(1) kératinocytes, (2) mélanocytes, (3) cellules immunocompétentes, (4) cellules de Merkel

2.1.1.2 La jonction dermo-épidermique (JDE)

C'est une structure macromoléculaire constituant une interface entre derme et épiderme, et qui permet leur adhésion mutuelle.

Elle apparaît en microscopie optique après coloration entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire, comme une ligne ondulée, fine et homogène.

2.1.1.2.1 En microscopie électronique

De la superficie vers la profondeur, elle comprend :

2.1.1.2.1.1 La membrane cellulaire

Elle est constituée par la membrane plasmique du pôle basal des kératinocytes basaux. Ces derniers contiennent les héli-desmosomes, formés de la plaque desmosomale sur laquelle s'insèrent les tonofilaments de kératines.

2.1.1.2.1.2 La membrane basale

On distingue 3 couches :

- La lamina lucida : elle contient une plaque dense sous-basale reliée à la plaque desmosomale par les filaments d'ancrage issus des hémidesmosomes et s'insérant également sur la lamina densa,
- La lamina densa : bande sombre, continue et linéaire sous la lamina lucida.
- La région sous la lamina densa : elle contient les fibrilles d'ancrage émanant de la lamina densa et s'étendant jusqu'au derme, les microfibrilles dermiques associées aux fibres élastiques et les faisceaux de collagène microfibrillaires

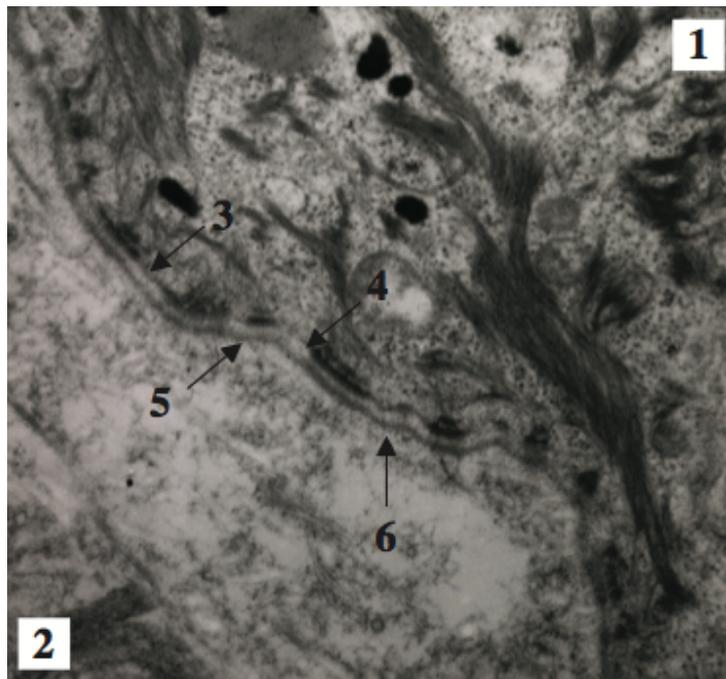


Figure 4 : Microscopie électronique à faible grossissement (11)

1= épiderme, 2=derme, 3= membrane cytoplasmique, 4= lamina lucida, 5= lamina densa, 6= zones des fibrilles d'ancrage

2.1.1.2.2 A l'échelle moléculaire

Plusieurs composantes de la JDE :

2.1.1.2.2.1 Molécules des héli-desmosomes

Complexes multi protéiques, ils attachent les kératinocytes basaux à la membrane basale. Ses protéines sont divisées en 2 types :

- Protéine de la plaque dense héli-desmosomale : protéines inter-kératinocytaires de la famille des plakines. Ces protéines sont accolées à la membrane cytoplasmique du pôle basal des kératinocytes basaux et forment une plaque d'ancrage où s'insèrent les tonofilaments de kératine (filaments intermédiaires). Parmi les molécules de cette plaque dense cytoplasmique se trouvent :
 - L'antigène 1 de la pemphigoïde bulleuse « BPAG1 » ou BP230 du fait de son poids moléculaire
 - La plectine dont le poids moléculaire est de 500kDa.
 - Autres : protéine 200...

- Protéines transmembranaires héli-desmosomales : elles établissent le lien entre le cytoplasme et la matrice extra-cellulaire. Ces molécules sont abondantes sous les héli-desmosomes, ils produisent une plaque dense sous basale dans la lamina lucida. Elles relient donc par les filaments d'ancrage formés, la plaque dense héli-desmosomale à la lamina lucida. Ce groupe de protéines comprend :
 - L'intégrine $\alpha 6\beta 4$: protéine héli-desmosomale localisée au pôle basal des kératinocytes basaux, elle structure la liaison entre les tonofilaments de kératine et la matrice extracellulaire de la membrane basale. L'extrémité cytoplasmique de l'intégrine s'associe aux autres molécules desmosomales (plectine, BPAG1, BPAG2), alors que son domaine extra-cellulaire s'attache à la laminine 5.

- L'antigène 2 de la pemphigoïde bulleuse « BPAG2 » ou BP180 du fait de son poids moléculaire, ou collagène de type XVII. Le BPAG2 est constitué d'un large domaine extra-cellulaire collagénique qui interagit avec la laminine 5, et d'un domaine intra-cellulaire non collagénique qui interagit avec la plectine, BPAG1 et l'intégrine. Le domaine extra-cellulaire contient un domaine NC16A localisé au niveau de la superficie de la lamina lucida (plaque dense sous basale), alors que le reste du domaine se trouve avec la laminine 5 dans la zone des filaments d'ancrage qui traversent la lamina lucida et se terminent dans la lamina densa.

2.1.1.2.2.2 Les molécules de la lamina lucida

Elle est traversée par des filaments d'ancrage qui amarrent les héli-desmosomes à la lamina densa. Les principaux constituants de ces filaments sont la laminine 5 (glycoprotéines) et le domaine extra-cellulaire de BPAG2.

2.1.1.2.2.3 Les molécules de la lamina densa

Constituée principalement de collagène IV, mais aussi laminine, protéoglycanes...

2.1.1.2.2.4 Les molécules de la sub-lamina densa

et fibrilles d'ancrage

Constituées de collagène VII, les fibrilles d'ancrage émanent de la lamina densa et s'étendent au derme, ce qui solidifie la membrane basale. Les fibrilles d'ancrage forment des boucles dans la lamina densa. Ailleurs, elles se terminent sur les plaques d'ancrage dermiques.

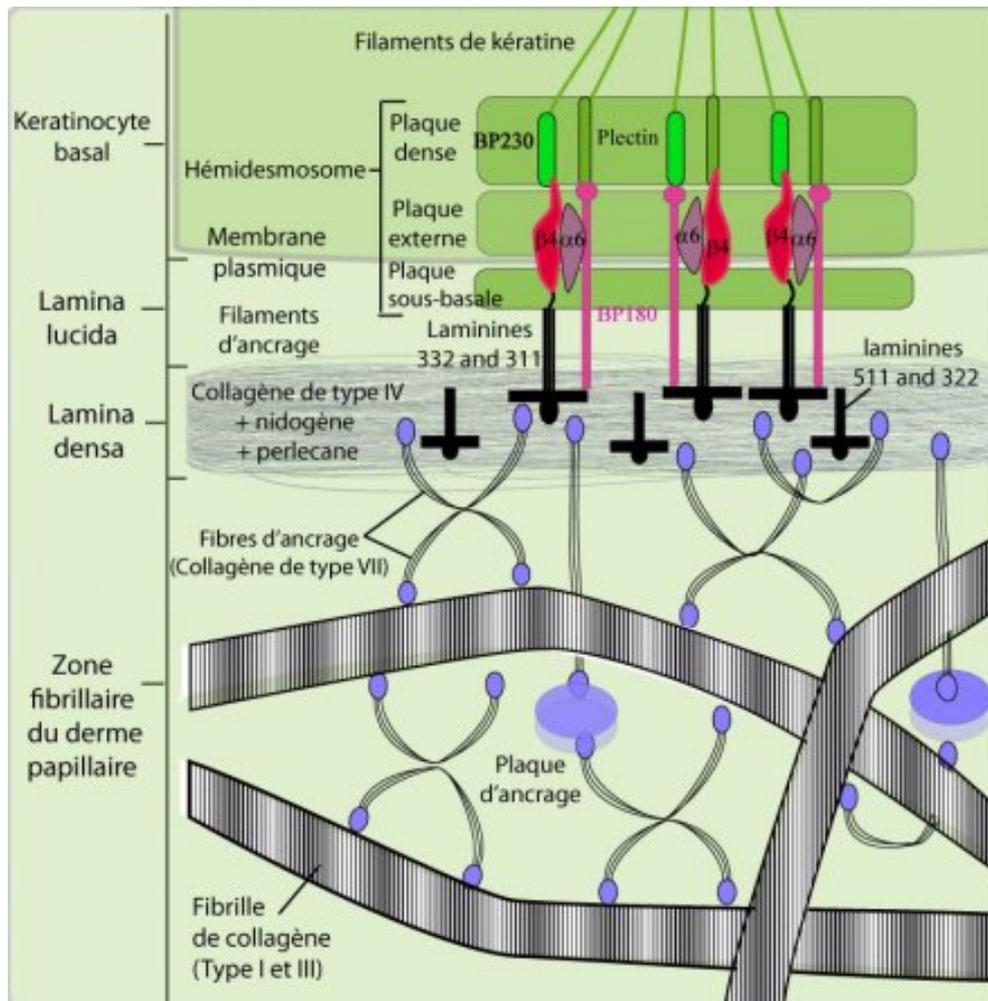


Figure 5 : Schéma d'un héli-desmosome (10)

2.1.1.3 Le derme

Le derme comporte 2 régions :

- Derme papillaire : il est formé de tissu conjonctif lâche renfermant des fibres collagènes, fines, isolées et orientées perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale, les anses capillaires et les terminaisons nerveuses.
- Derme réticulaire : il est formé de tissu conjonctif dense avec des fibres de collagène épaisses en faisceaux qui s'entrecroisent dans tous les sens parallèlement à la surface cutanée. Il comporte également des artérioles, veinules, nerfs, et annexes pilo-sébacées et sudorales.

2.1.1.4 L'hypoderme

Il est formé par des lobes contenant des petits lobules graisseux séparés par des septums inter-lobulaires conjonctivo-élastiques, lieu de passage des vaisseaux et nerfs allant au derme.

2.1.2. Les auto-anticorps de la pemphigoïde bulleuse

La PB fait partie du groupe des maladies bulleuses sous-épidermiques. Elle est caractérisée par l'existence d'auto-anticorps qui se fixent sur des structures protéiques de la JDE. Ceci entraîne un décollement dermo-épidermique responsable de la formation de bulles cutanées et/ou muqueuses.

Les auto-anticorps circulants dans le sérum des patients sont dirigés contre deux antigènes cibles qui sont des protéines essentielles de l'hémi-desmosome.

2.1.2.1. Antigène BPAG1 (bullous pemphigoid antigen 1) ou BP230

Il est considéré comme l'antigène majeur de la pemphigoïde bulleuse. D'un poids moléculaire de 230kDa, cette protéine de structure est située dans la portion intracellulaire de l'hémi-desmosome, au niveau de la plaque d'ancrage. Il appartient à la famille des plakines (12-15), impliquées dans l'organisation architecturale du cytosquelette, en liant les filaments intermédiaires de kératine à la surface cellulaire, et plus spécifiquement aux hémi-desmosomes.

2.1.2.2. Antigène BPAG2 (bullous pemphigoid antigen 2) ou BP180

BPAG2 est une protéine transmembranaire de l'hémi-desmosome de 180kDa. BPAG2 possède un domaine intra-cytoplasmique associé à la plaque de l'hémi-desmosome, une région transmembranaire et un domaine extra-cellulaire. Le domaine extra-cellulaire est constitué d'une portion juxta-membranaire, de 16 régions non collagénées appelée NC16A, suivie d'une portion de 15 régions collagénées interrompues qui traversent la lamina lucida et se projettent dans la lamina densa.

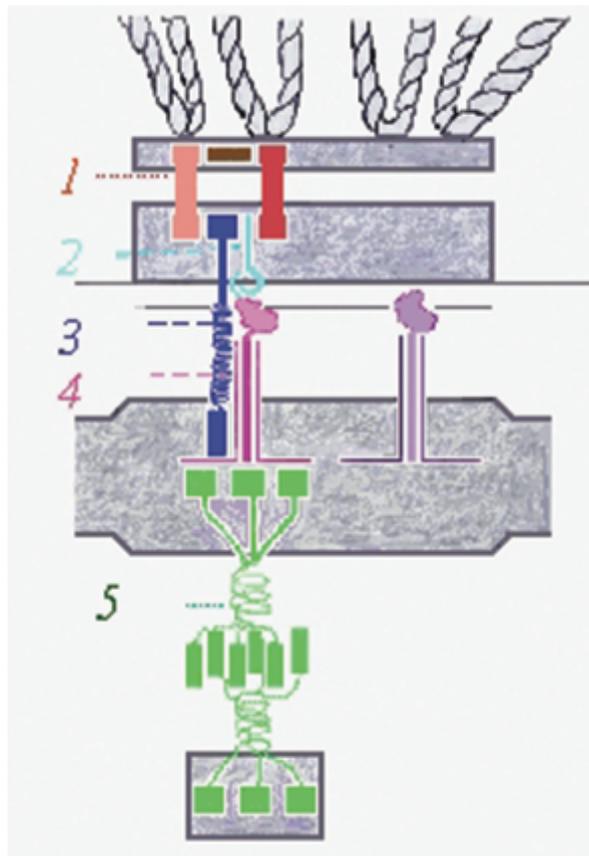


Figure 6 : Localisation schématique des différentes molécules (11)
 1 : antigène BP 230, 2= chaîne béta4 de l'intégrine alpha 6-béta4, 3= antigène BP180 (collagène XVII), 4= laminine 5, 5= collagène VII

2.2. Critères diagnostiques

2.2.1. Clinique

La PB se caractérise cliniquement par des bulles tendues d'apparition spontanée, à contenu clair, souvent de grande taille, survenant sur des plaques érythémateuses. Le prurit est généralement très marqué et invalidant. Les lésions sont symétriques avec une prédilection pour les faces de flexion des membres, la face antéro-interne des cuisses et l'abdomen. Les lésions des muqueuses sont rares et atteignent principalement la muqueuse buccale. Le signe de Nikolsky est absent (1).

Quatre critères diagnostiques de pemphigoïde bulleuse ont été retenus par le Groupe Bulle de la société Française de dermatologie sur une étude prospective multicentrique (16). Ces critères ont été confirmés en 2004 par Joly *et al* (17) :

- Age supérieur à 70 ans
- Absence de cicatrice atrophique
- Absence d'atteinte muqueuse
- Absence d'atteinte préférentielle de la tête et du cou

Si au moins 3 de ces 4 critères sont présents, le diagnostic clinique de pemphigoïde bulleuse peut être affirmé avec une sensibilité de 86%, une spécificité de 90% et une valeur prédictive positive de 95%.

L'expression clinique de la maladie est en fait assez variable en ce qui concerne le mode de début de la maladie, l'étendue et l'évolutivité de l'éruption bulleuse.

On distingue les formes multi-bulleuses représentées par les malades ayant plus de 10 nouvelles bulles par jour sur plusieurs sites anatomiques et les formes paucibulleuses représentées par les malades ayant plus de 10 nouvelles bulles par jour sur plusieurs sites anatomiques. Les formes localisées sont représentées par les malades ayant moins de 10 nouvelles bulles quotidiennes survenant sur un seul territoire anatomique.

Dans 10 à 20% des cas, la PB peut se présenter sous des formes atypiques variées :

- Forme dyshidrosique avec atteinte palmo-plantaire principale (18)
- Prurigo (19)
- Forme eczématiforme (20)
- Erosions sans bulle (21)
- Forme « urticaire like » (22)

L'évolution se fait par poussées successives, les bulles guérissent. L'atteinte de l'état général est inconstante.



Figure 7 : Bulles tendues et croûtes sur placard érythémateux (23)



Figure 8 : Bulles tendues et évolution croûteuse (23)



Figure 9 : Placards polycycliques urticariens sur lesquels se développent des bulles (23)



Figure 10 : Bulles à contenu citrin sur base érythémateuse et érosions (23)



Figure 11 : Atteinte distale dyshidrosiforme (24)



Figure 12 : Atteinte bulleuse de la face latérale des doigts (25)

2.2.2. Paraclinique

- Hyper-éosinophile sanguine : variable, inconstante, corrélée à l'activité et à l'étendue de la dermatose, mais sans signification pronostique (26).
- Elévation des IgE sériques
- Histologie :
 - ❖ Histologie standard

Elle est réalisée sur une biopsie cutanée sur une bulle intacte et récente à mettre dans le formol. Elle montre une bulle sous-épidermique sans nécrose du toit ni acantholyse, contenant des polynucléaires éosinophiles. L'infiltrat inflammatoire

dermique est composé de polynucléaires éosinophiles, de lymphocytes et d'histiocytes.

Une étude de Courville et al. a permis de retenir 7 critères en faveur du diagnostic histologique de PB (27) :

- Deux critères majeurs classiquement reconnus :
 - Clivage jonctionnel
 - Margination de polynucléaires éosinophiles le long de la jonction dermo-épidermique
- Cinq critères mineurs :
 - Présence de polynucléaires éosinophiles dans l'épiderme
 - Absence de nécrose kératinocytaire
 - Absence d'acantholyse
 - Absence de fibrose dermique
 - Absence de vascularite

Une image histologique très évocatrice de PB (7 critères sur 7) n'était retrouvée que dans 50% des cas. Une image très évocatrice (1 critère majeur et 3 mineurs) était constatée dans 37% des cas. Une image aspécifique était présente dans 13% des cas et correspondait cliniquement à des pemphigoïdes bulleuses atypiques. Les signes histologiques peuvent être non spécifiques : prurigo, eczéma...

❖ Immuno-pathologie

- IFD : technique permettant de visualiser par fluorescence un complexe antigène-anticorps à l'aide d'une immunoglobuline rendue fluorescente à l'aide d'un fluorochrome fluorescent. L'antigène est incubé avec l'Ac fluorescent et forme un complexe Ag-Ac fluorescent.

Elle est réalisée sur biopsie de peau péri-bulleuse congelée dans l'azote liquide ou transporté dans un milieu spécifique (liquide de Michel). Les dépôts linéaires d'IgG et C3 sont observés le long de la membrane basale

épidermique dans 80% des cas, des dépôts de C3 seul dans 15% des cas ou des dépôts d'IgG seul dans 5% des cas (28). La sensibilité et la spécificité de l'IFD pour le diagnostic de PB sont respectivement de 90,5 et de 95% (29).

L'IFD sur peau clivée par le NaCl molaire permet de dissocier la membrane basale entre la lamina lucida et permet ainsi de préciser si les dépôts de C3 et d'IgG se sont fixés sur le versant épidermique ou dermique du clivage. La PB se caractérise soit par un marquage exclusif sur le versant épidermique, soit par un marquage des 2 versants dermiques et épidermiques. Cette technique est utile pour distinguer la PB des autres dermatoses bulleuses sous-épidermiques qui se caractérisent par des marquages plus profonds au niveau de la jonction dermo-épidermique.

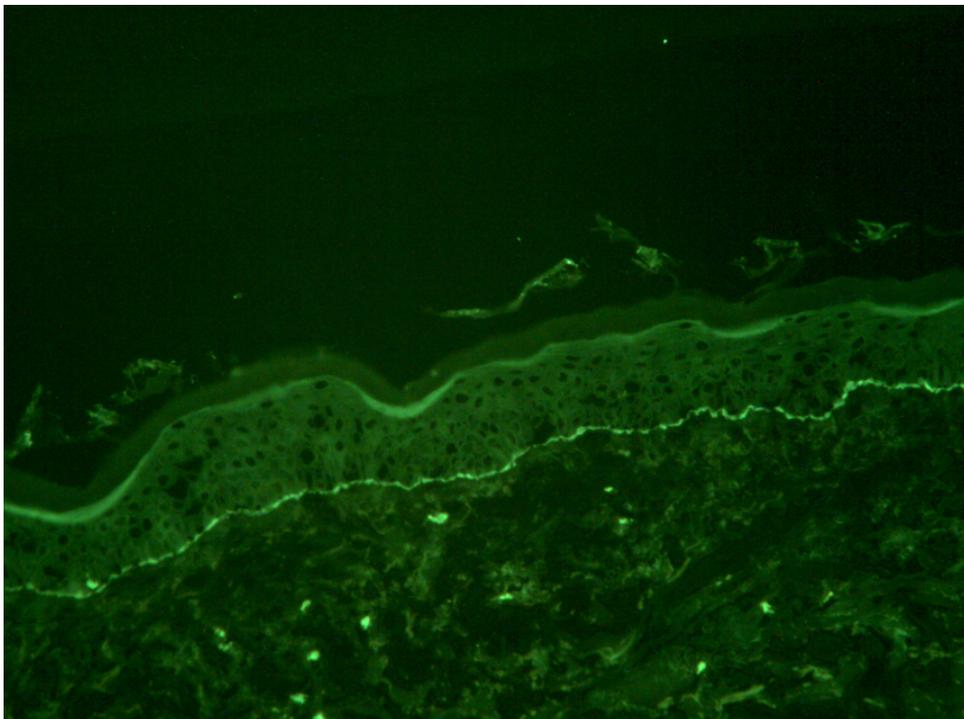


Figure 13 : Marquage en immunofluorescence de la JDE impliquées dans les pathologies bulleuses : Anti C3 objectif x20

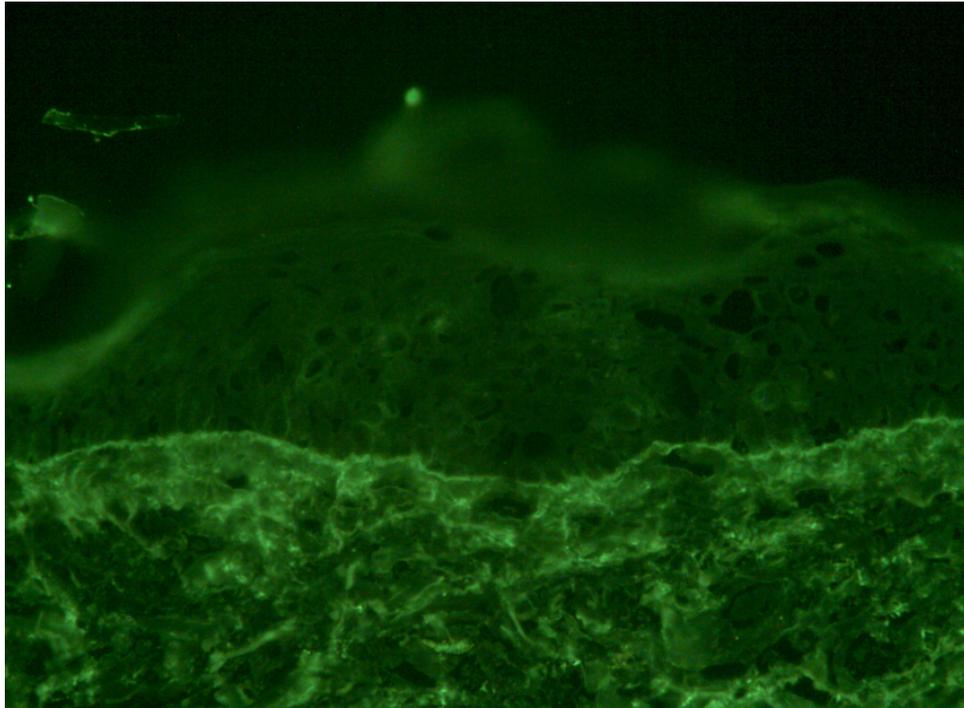


Figure 14 : Marquage en immunofluorescence de la JDE impliquées dans les pathologies bulleuses : anti-IgG objectif x40

○ Immunofluorescence indirecte (IFI) :

Les Ac anti-membrane basale sont présents dans 70 à 90% des cas. Ils ont une sensibilité de 58% et une spécificité de 98% (29).

Les Ac spécifiques sont mis en évidence dans le sérum du patient mis en contact avec un substrat épithélial intact (œsophage de singe ou de lapin le plus souvent, peau humaine). Ils sont de classe IgG et le titre d'Ac correspond à la dernière dilution pour laquelle une réactivité positive est observée. La positivité de la réponse se traduit par un marquage linéaire de la membrane basale de l'épithélium. Cette technique peut être réalisée soit sur un épithélium malpighien non clivé par le NaCl molaire, soit sur peau humaine clivée par le NaCl molaire, qui réalise un clivage dermo-épidermique situé dans la lamina lucida de la JDE. L'IFI sur peau clivée met en évidence dans la PB une fixation d'Ac presque toujours sur le versant épidermique (85% des cas) avec parfois un marquage sur les 2 versants dermique et épidermique

pouvant se voir dans 15% des cas (30). L'utilisation de l'IFI sur peau clivée par le NaCl permet de diagnostiquer une PB avec une meilleure sensibilité, évaluée à 85%, que l'IFI sur épithélium normal (31).

○ Immunotransfert (Immunoblot ou Western Blot):

Cette technique est réalisée sur prélèvement sérique. Elle permet de détecter et de caractériser les Ac anti-membrane basale circulants : les anti-BP230 et BP180. Elle permet de visualiser sur une membrane de nitrocellulose les polypeptides reconnus par ces auto-anticorps présents dans le sérum des patients, dirigés contre les 2 Ag cibles principaux dans la PB. BPAG1 est reconnu en immunotransfert par 70% à 90% des sérums de malades atteints de PB (13) et BPAG2 entre 20 et 50% (28)(32)(33). Cette technique est progressivement abandonnée au profit des techniques ELISA.

○ ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :

▪ ELISA BP180

Cette technique permet de détecter et mesurer la concentration des Ac anti-BP180 dans le sérum. Les sérums des patients sont incubés avec une protéine recombinante BP180-NC16A en phase solide, puis incubés avec un Ac conjugué (Ac monoclonal anti-IgG humain) couplé à une peroxydase, qui transforme un substrat non coloré en un substrat coloré. L'intensité de la réaction colorimétrique est mesurée au spectrophotomètre et quantifiée. Les résultats sont exprimés de façon quantitative en U/mL permettant un suivi du taux d'anti-BP180 dans le sérum. Dans la PB, l'activité de la maladie semble corrélée avec le titre des anticorps anti BPAG2 en ELISA, alors qu'elle ne l'est pas avec le titre des Ac anti-membrane basale en IFI ou en Immunoblot (34).

▪ ELISA BP230 :

La sensibilité de ce test est de 63% et la spécificité de 93% pour la technique mise au point par Kromminga *et al.* (35) et une sensibilité de 72% et une spécificité de 99% pour Yoshida *et al.* (36). Ces 2 tests combinés ont une sensibilité et spécificité améliorées respectivement à

87 et 88% (37). Dans cette même étude, la sensibilité et la spécificité du test ELISA BP230 seul étaient de 61 et 96%.

- Immuno-microscopie électronique

Cette technique est effectuée sur une biopsie réalisée en peau péri-bulleuse.

Elle permet de localiser précisément les antigènes cibles au sein de la JDE et à la surface des kératinocytes sans les identifier. Elle montre que le clivage se situe au niveau de la lamina lucida. Les dépôts immuns sont fins et continus à la partie haute de la lamina lucida avec un renforcement en regard des hémidesmosomes au pôle basal des kératinocytes (38).

Cette technique est réalisée en cas de doute diagnostique avec d'autres dermatoses bulleuses auto-immunes car elle est longue, coûteuse et difficile d'interprétation.

2.3. Traitements

2.3.1. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale thérapeutique des formes étendues de la maladie nécessite généralement une hospitalisation en service de dermatologie jusqu'au contrôle clinique de l'éruption bulleuse avec cicatrisation de la majorité des érosions post-bulleuses. Dans les formes pauci-lésionnelles ou localisées, le suivi clinique peut être réalisé en hospitalisation ou en ambulatoire en fonction du degré d'autonomie du malade.

La coordination des spécialistes et professionnels de santé impliqués (médecin traitant, dermatologue, gériatre, personnel soignant) est importante car la qualité des soins est indispensable à l'évolution favorable de la maladie. Un guide d'information sur la PB et les soins locaux à l'usage des personnels soignants réalisé par le centre de référence est disponible sur leur site internet. Un carnet de suivi y est également disponible. Des fiches d'information pour les patients et leur famille sur la maladie, le pronostic, les traitements et examens au cours du

suivi, sont également utiles pour améliorer la prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération patients/professionnels de santé.

2.3.2. Prise en charge thérapeutique

L'objectif est de contrôler l'éruption bulleuse et de prévenir/limiter l'apparition de récurrences, d'améliorer la qualité de vie des patients et de limiter les effets secondaires chez ces sujets âgés aux nombreuses comorbidités (39).

2.3.2.1. Corticothérapie locale

Pemphigoïde bulleuse multi-bulleuse

- Traitement d'attaque : propionate de clobétasol 30g/j en une ou deux applications quotidiennes sur tout le corps sauf sur le visage (20g/j si poids inférieur à 45 kg), à poursuivre 15 jours après le contrôle clinique. La décroissance est progressive : quotidien le premier mois, puis tous les 2 jours le deuxième mois, 2 fois par semaine le troisième mois, et une fois par semaine à partir du quatrième mois.
- Traitement d'entretien : deux options sont possibles : continuer un traitement d'entretien une fois par semaine pendant huit mois puis arrêt ou arrêter le traitement.

Pemphigoïde bulleuse pauci-bulleuse

- Traitement d'attaque : propionate de clobétasol 20g/j en une application quotidienne sur tout le corps sauf le visage (10g/j si poids inférieur à 45kg), à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle de la maladie. La décroissance est identique à celle des formes multi-bulleuses.

Pemphigoïde bulleuse localisée

- Traitement d'attaque : propionate de clobétasol 10g/j en une application quotidienne sur la zone atteinte, à poursuivre jusqu'à 15 jours après le contrôle clinique. La décroissance est identique à celle des pemphigoïdes multi-bulleuses.

2.3.2.2 En l'absence de contrôle

Il est défini par la présence de 3 nouvelles bulles par jour au moins et le début de cicatrisation érosives après 15 jours de la dose d'attaque. Il est possible d'augmenter le nombre de tubes de propionate de clobétasol à trois voire quatre par jour.

Si le contrôle n'est toujours pas obtenu, discussion d'une corticothérapie générale (prednisone 0,5 à 1 mg/kg/jour) et/ou immuno-suppresseur (méthotrexate, azathioprine ou mycophénolate mofétil) voire tétracyclines.

Pour les patients de moins de 80 ans en bon état général, une corticothérapie générale à dose moyenne (prednisone 0,5 mg/kg par jour) peut être discutée en première intention dans les formes pauci-bulleuses.

2.3.2.3. Pemphigoïde bulleuse cortico-dépendante (plusieurs rechutes lors de la décroissance ou de l'arrêt de dermocorticoïdes), cortico-résistance (cf supra) ou traitement local impossible

D'autres traitements sont discutés : corticothérapie générale à faible dose, tétracyclines (40-42), méthotrexate, autres immuno-suppresseurs (azathioprine, mycophénolate mofétil). Le rituximab serait aussi une alternative pour les patients en impasse thérapeutique. Plusieurs études ont montré son efficacité mais sa place reste mal définie (43-45).

2.3.2.4. Soins locaux autres

Bains d'antiseptiques et/ou amidon de blé, pansements non adhérents sur les érosions, régime hypercalorique hyper-protidique si dénutrition, vaccinations anti-grippale et pneumococcique.

La durée de traitement est en moyenne d'un an, sauf en cas de cortico-résistance ou cortico-dépendance. Il est optionnel de vérifier la négativité de l'IFD et du taux d'anticorps anti BPAG2 circulants avant l'arrêt du traitement car ce sont des facteurs prédictifs de rechute à l'arrêt du traitement.

2.4. Facteurs de risque

2.4.1. De survenue de la maladie

Plusieurs études ont tenté d'identifier des facteurs comme prise de neuroleptiques et d'antagonistes de l'aldostérone au long cours (46), diabète (47), psoriasis (48), problèmes neurologiques (démence, accident vasculaires cérébraux, maladie de Parkinson, hémiplégie) (49-56). Une étude de 2011 cas témoins prospective a permis d'identifier en analyse multi-variée des facteurs de risque indépendants de survenue de PB : démence, maladie de Parkinson, maladie bipolaire, alitement prolongé et prise de neuroleptiques et d'antagonistes de la spironolactone au long cours (57).

2.4.2. De rechute

La rechute serait liée au taux d'anti-BP180 en ELISA au moment du diagnostic et à un moindre degré à la positivité de l'IFD (58).

2.5. Justification de l'étude

La PB est caractérisée par l'existence d'anticorps anti-peau, dirigés le plus fréquemment contre deux protéines des héli-desmosomes : Ag BP 230 et 180.

Le rôle pathogène des auto-anticorps a été bien montré. Leur fixation sur leurs Ag cibles est responsable d'un clivage dermo-épidermique.

Les auto-anticorps anti-peau sont utiles au diagnostic des DBAI et sont retrouvés dans le sérum dans 60 à 80% des cas de PB. L'IFD sur biopsie cutanée congelée en peau péri-bulleuse est un critère diagnostique fondamental : on observe le plus souvent des dépôts d'IgG et C3 le long de la membrane basale.

Des Ac sériques IgE dirigés contre BP180 et BP230 ont été identifiés chez les patients atteints dans différentes études. Itawa *et al.* ont montré que la présence d'IgE anti BP180 circulantes était associée à une maladie plus sévère, avec délai de rémission plus long et nécessité de traitements plus intensifs par rapport aux patients sans Ac IgE circulants (59).

Seules quelques études ont analysé la présence de dépôts d'IgE le long de la membrane basale chez les patients atteints de PB, avec une prévalence allant de 11 à 50% (4)(60). L'étude de Yayli (6) a montré que la présence d'IgE anti-membrane basale sur biopsie cutanée était associée à la présence de papules ou plaques urticariennes.

L'objectif principal de cette étude était de rechercher une corrélation immuno-clinique entre le dépôt d'IgE le long de la membrane basale épidermique en IFD et une présentation clinique particulière.

L'objectif secondaire était d'analyser si ce dépôt était un facteur prédictif de rechute de la maladie.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1. Schéma de l'étude

Notre étude descriptive monocentrique a été menée sur une période de 29 mois de janvier 2011 à juin 2013 au Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers.

3.2. Critères d'inclusion

Les cas incidents de PB pendant la période de l'étude ont été recrutés à partir du logiciel de codage APIX du diagnostic anatomo-pathologique de biopsie cutanée.

Le critère d'inclusion était une immuno-fluorescence réalisée au moment de diagnostic sur peau péri-bulleuse compatible avec le diagnostic de PB : IgG et/ou C3 le long de la membrane basale.

3.3. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les patients avec des critères histologiques et/ou d'immunoblot non compatibles avec une PB et/ou diagnostic de PB incertain.

3.4. Recueil des données

➤ Cliniques

A partir des dossiers médicaux, ont été colligées plusieurs informations de façon rétrospective :

- Données socio-démographiques
 - Date de naissance
 - Sexe
 - Lieu de vie : domicile ou EHPAD

- Données médicales
 - Age au moment du diagnostic
 - Formes cliniques : plaques urticariformes, eczématiformes, dyshidrosiformes, prurigo, atteinte muqueuse, formes érosives sans bulle, zones cicatricielles, prurit
 - Nombre de bulles en 4 catégories: de 1 à 5, 6 à 20, 21 à 50 et plus de 50 bulles
 - Nombre de territoires atteints en 6 topographies : membres inférieurs, membres supérieurs, thorax, abdomen, pelvis, tête et cou
 - Traitement de première intention : corticothérapie locale, générale, autres
 - Existence de rechute(s) et le nombre
 - Mise sous immuno-suppresseurs
 - Autres traitements pris au moment du diagnostic
 - Date de dernière consultation médicale au CHU de Poitiers

➤ **Paracliniques**

- Taux d'éosinophilie sanguine
- Taux d'IgE totales
- Taux d'Ac anti-membrane basale épidermique
- Date des prélèvements cutanés
- Histologie
- IFD

Les biopsies cutanées pour analyse en IFD et histologie étaient réalisées dans le même temps. Elles étaient réalisées pour :

- Histologie conventionnelle : sur une bulle récente
- IFD : en peau péri-bulleuse sur patients avec suspicion clinique de PB, sous anesthésie locale (xylocaïne adrénalinée à 1%). Les prélèvements étaient réalisés avec un punch de 4mm de diamètre, mis dans un cryotube sec

conservé dans l'azote liquide à -170°C pour congélation immédiate et transportés jusqu'au laboratoire d'anatomo-pathologie.

Trois coupes de 3 ou 4 μm d'épaisseur étaient étalées sur lame. Après séchage à l'air pendant 15 min, les lames étaient mises dans un bac d'acétone pendant 10 min, puis sorties du bain pour évaporation à l'air. Les lames étaient ensuite mises dans un tampon NaCl stérile pendant 2 min pour réhydratation. L'anticorps était alors déposé sur la lame pendant 60 min pour incubation à température ambiante, recouvert d'un plateau pour créer la chambre humide.

En plus des marquages classiques par les Ac anti-IgG et C3, un marquage par un Ac anti-IgE était réalisé dans le même temps ou dans un second temps, après le diagnostic initial. Le premier anticorps utilisé était un Ac anti-IgE polyclonal produit à partir de chèvre (LS-C123814-LSbio, dilution 1/200). Le deuxième Ac utilisé était un anticorps monoclonal de souris dirigé contre les IgE humaines (Southern Biotech, dilution 1/20). Ce deuxième anticorps était réalisé en cas de doute sur l'interprétation de fluorescence avec le premier anticorps. Ces Ac animaux sont dirigés contre les immunoglobulines humaines et sont liés à un fluorochrome : isothiocyanate de fluorescéine. Les dilutions avaient été préalablement testées.

Les lames étaient ensuite rincées à la pissette de NaCl 0,9% et à nouveau mises dans un bac de NaCl pendant 10 min. Elles étaient montées puis conservées à l'abri de la lumière à $+4^{\circ}\text{C}$ jusqu'à lecture, ou à -20°C pour un stockage à long terme. Les prélèvements étaient conservés dans un congélateur à -80°C .

La lecture a été faite au microscope à UV par un seul opérateur anatomo-pathologiste entraîné. Les résultats étaient exprimés en « positif » ou « négatif ». Le témoin positif était un marquage IgE réalisé sur une biopsie cutanée d'un patient atteint de dermatite atopique sévère en poussée : la fluorescence était dermique (polynucléaires basophiles, éosinophiles, mastocytes) (Fig. 8).

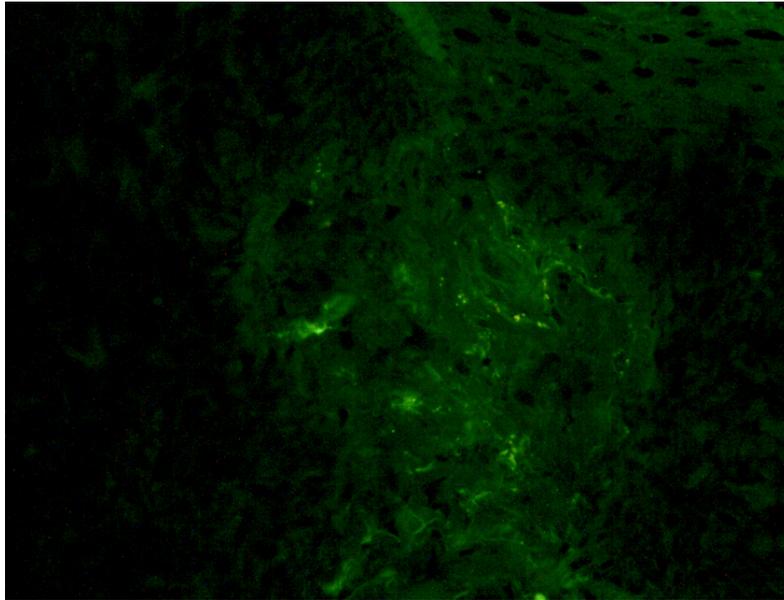


Figure 15 : Marquage témoin positif IgE (cellules du derme), objectif x40

3.5. Analyse statistique

Le recueil de données a été effectué dans un tableau Microsoft Excel version 14.3.5. Elles ont été traitées et analysées à l'aide du logiciel XLSTAT 2013 et STATVIEW.

3.5.1. Analyse descriptive de la population

L'analyse descriptive repose sur l'ensemble des variables recueillies.

Les variables quantitatives paramétriques ont été décrites par la moyenne et l'écart-type.

Les variables quantitatives non paramétriques ont été décrites par la médiane puis le premier et le troisième quartile.

Les variables qualitatives ont été décrites par leur effectif (n) et le pourcentage (%) correspondant.

3.5.2. Analyse statistique de comparaison des caractéristiques

La comparaison des groupes avec variables qualitatives a été réalisée par le test du Chi-2.

Le test de Student a été effectué pour la comparaison de variables quantitatives.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

4. RESULTATS

Le codage anatomo-pathologique APIX correspondant au diagnostic de PB a identifié 131 lames d'histologie et d'IFD. Ces lames correspondaient aux prélèvements cutanés de 79 patients. Sur ces 79 patients, nous avons secondairement exclus 19 patients.

- 4 patients non suivis en dermatologie au CHU de Poitiers
- 1 erreur de codage anatomo-pathologique/diagnostic
- 7 patients dont le diagnostic retenu n'était pas une PB : une pemphigoïde P200, une pemphigoïde cicatricielle, 2 épidermolyses bulleuses acquises, une maladie d'Ofuji, un lichen bulleux, un inconnu
- 2 patients dont les lames n'étaient plus disponibles
- 4 patients dont les lames n'étaient pas interprétables en IFD (pas d'épiderme, 2 décollements bulleux)
- 1 patient qui n'avait eu d'IFD cutanée.

Notre population d'étude était donc de 60 patients pour l'objectif primaire.

Concernant l'objectif secondaire analysant la rechute et le marquage IgE en IFD, sur les 60 patients, nous avons exclus 6 patients pour rechute sur arrêt prématuré du traitement dermocorticoïdes sans avis dermatologique. La population analysée était donc de 54 sujets.

Lorsque plusieurs lames étaient disponibles pour un patient, seule la première IFD était retenue.

4.1. Caractéristiques générales

La population étudiée était de 60 patients d'âge moyen $81 \pm 9,8$ ans [55; 98] avec une majorité de femmes (55%) (fig. 9).

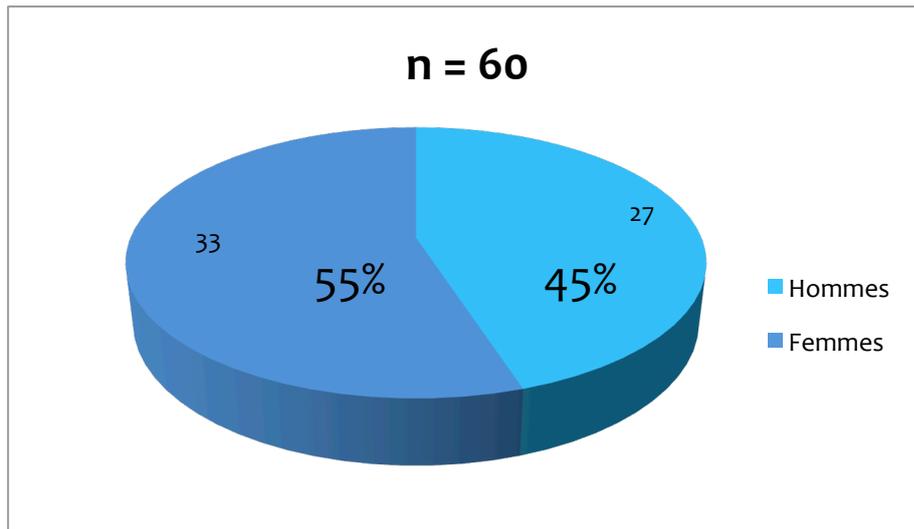


Figure 16: Répartition homme-femme

Ces patients vivaient à domicile pour 55% d'entre eux et en EHPAD pour 45%.

Quarante-sept patients avaient été vus au diagnostic initial (soit 78,3%) et 13 avaient été vus en rechute (fig. 10).

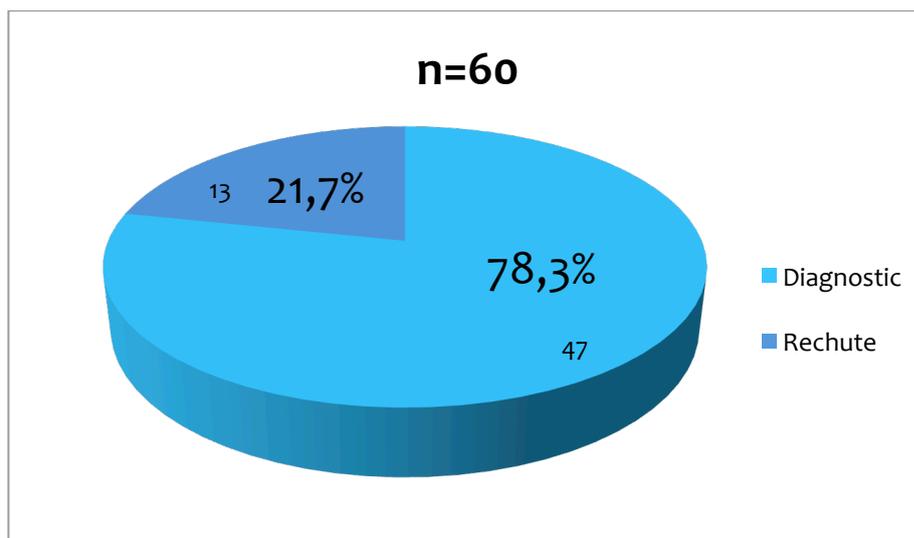


Figure 17 : Répartition diagnostic initial-rechute

4.2. Caractéristiques de la maladie

Les atteintes cliniques des patients étaient :

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de l'échantillon (n=60)

Formes cliniques	Population % (n=60)
Bulles	83,3 (n=50)
Placards urticariens	61,7 (n=37)
Placards eczématiformes	20 (n=12)
Zones cicatricielles	3,3 (n=2)
Erosions sans bulle	13,3 (n= 8)
Prurigo	28,3 (n=17)
Lésions dyshydrosiformes	18,3 (n=11)
Atteinte muqueuse	25 (n=15)
Prurit	91,7 (n=55)

La répartition du nombre de bulles dans notre population était :

Tableau 2 : Nombre de bulles dans l'échantillon (n=60)

Nombre de bulles	Population % (n=60)
0	16,7 (n=10)
1 à 5	28,3 (n=17)
6 à 20	21,7 (n=13)
21 à 50	3,3 (n=2)
Supérieur à 50	10 (n=6)
Donnée manquante	20 (n=12)

Le nombre de territoires atteints moyen était de $3,4 \pm 1,3$ [1; 6] avec la répartition suivante (membres inférieurs et supérieurs, thorax, abdomen, pelvis, tête et cou) :

Tableau 3 : Nombre de territoires atteints (n=60)

Nombre de territoires atteints	Population % (n=60)
1	6,7 (n=4)
2	16,7 (n=10)
3	30 (n=18)
4	26,7 (n=16)
5	15 (n=9)
6	5 (n=3)

4.3. Caractéristiques biologiques

Une hyper-éosinophilie était retrouvée chez 41,7% des patients (n=25).

Quarante-six patients (76,7%) avaient des Ac anti-membrane basale épidermique positifs, 2 patients étaient négatifs (3,3%) et les données manquaient pour 12 patients (20%).

Huit patients (13,3%) avaient des IgE totales sériques augmentées. Les données manquaient pour 48 patients (80%).

4.4. Rechute

Les patients ont rechuté dans 48,1% des cas (n=26).

Le nombre de rechutes était réparti de la façon suivante :

Tableau 4 : Répartition nombre de rechutes (n=26)

Nombre de rechute	Population % (n=26)
1	38,5 (n=10)
2	15,4 (n=4)
3	19,3 (n=5)
4	15,4 (n=4)
5	3,8 (n=1)
6	0
7	3,8 (n=1)
8	3,8 (n=1)

Le délai moyen de rechute était de 4 mois : (3-6,75).

Vingt patients sur les 26 rechuteurs (76,9% des rechuteurs et 40,7% (n= 22) de la population totale) ont été mis sous immuno-suppresseur (un patient sous prednisone, 16 sous méthotrexate, 2 sous azathioprine, une donnée manquante).

Le délai de suivi moyen était de 12,1 mois \pm 11,4 [1; 38].

4.5. Marquage IgE en IFD

4.5.1. Positivité IgE en IFD

Les résultats étaient positifs dans 33,3% des cas (20 patients) après marquage par les deux Ac anti-IgE.

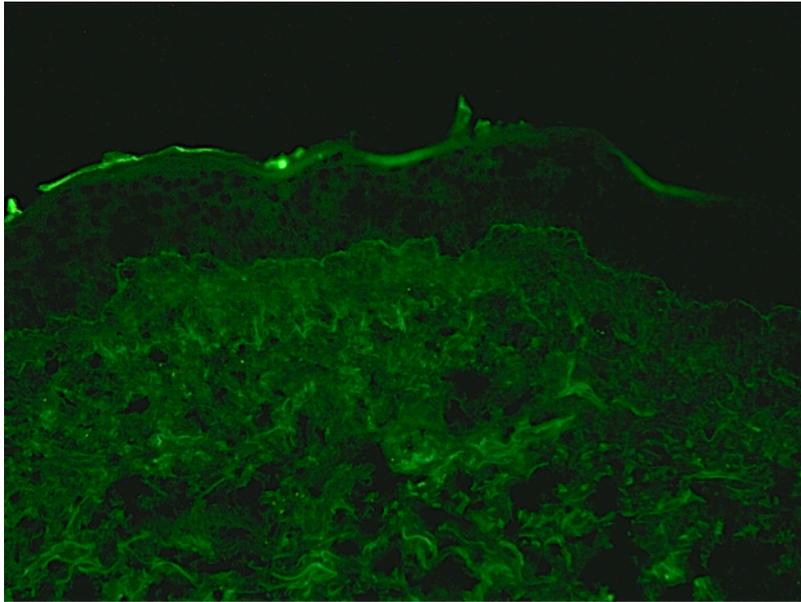


Figure 18 : Marquage IgE le long de la membrane basale, objectif x20

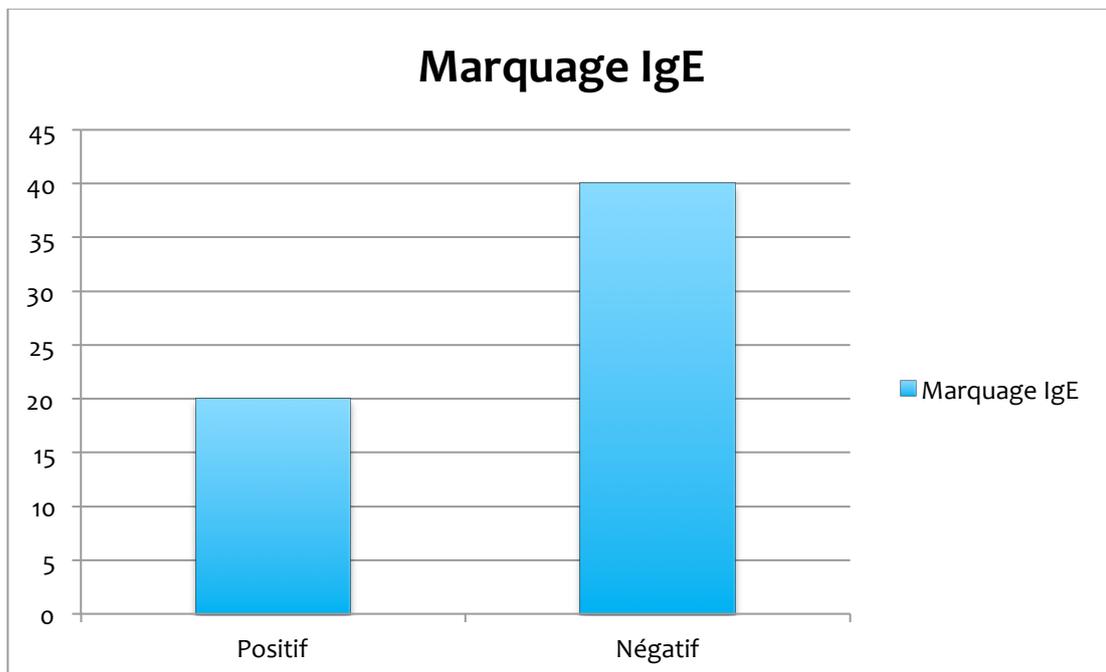


Figure 19 : Marquage IgE de l'échantillon (n=60)

4.5.2. Corrélation immuno-clinique

4.5.2.1. Sexe

La positivité IgE n'était pas associée au sexe ($p=0,582$).

4.5.2.2. Date de la biopsie cutanée

L'ancienneté du prélèvement conservé à -80°C n'influit pas sur les résultats de positivité du marquage IgE en IFD ($p=0,262$).

Tableau 5 : Marquage IgE et ancienneté de la lame

Ancienneté lame (mois)	IgE positif IFD % (n= 20)
0-12	25 (n=5)
12-24	35 (n=7)
25-36	40 (n=8)
>36	aucun

4.5.2.3. Stade de la maladie

La positivité IgE en IFD n'était pas associée au statut de la maladie (diagnostic ou rechute) ($p=0,824$).

4.5.2.4. Formes cliniques

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre les différentes formes cliniques de la maladie et la positivité IgE.

Tableau 6 : Tableau récapitulatif marquage IgE- forme clinique

Formes cliniques	Valeurs de p
Bulles	0,229
Placards urticariens	0,192
Placards eczématiformes	0,349
Zones cicatricielles	0,244
Erosions sans bulle	0,178
Prurigo	0,419
Lésions dyshidrosiformes	0,814
Atteinte muqueuse	0,529
Prurit	0,517

La positivité des IgE n'était pas associée au nombre de bulles ($p=0,511$).

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre le nombre de territoires atteints et le marquage IgE en IFD avec une moyenne de 3,35 territoires pour les patients négatifs en IgE et 3,55 pour les patients positifs ($p=0,568$).

4.5.3. Corrélation immuno-biologique

La positivité IgE ne présentait aucun lien statistiquement significatif avec les Ac anti-membrane basale, ni l'hyper-éosinophilie ni les IgE totales sériques élevées (respectivement $p=0,895$, $p=0,729$ et $p=0,11$).

4.5.4. Corrélation immuno-pronostique

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la positivité IgE en IFD et la rechute ($p= 0,336$), ni avec le nombre de rechutes ($p= 0,87$). L'existence d'un nombre de rechute supérieur à 3 n'était pas corrélée avec la positivité de ce marquage IgE ($p= 0,567$).

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la positivité IgE en IFD et la nécessité de mise sous immuno-suppresseurs ($p= 0,518$).

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la rechute et une forme clinique particulière:

Tableau 7 : Tableau récapitulatif forme clinique-rechute

Formes cliniques	Valeurs de p
Bulles	0,125
Placards urticariens	0,967
Placards eczématiformes	0,249
Zones cicatricielles	0,509
Erosions sans bulle	0,7
Prurigo	0,160
Lésions dyshidrosiformes	0,808
Atteinte muqueuse	0,267
Prurit	0,702

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la rechute et le nombre de territoires atteints ($p=0,547$), ni le nombre de bulles ($p= 0,262$), ni l'existence d'une hyper-éosinophilie ($p= 0,262$).

5. DISCUSSION

5.1. Marquage IgE en IFD

Notre étude n'a pas montré de lien statistiquement significatif entre la positivité du marquage IgE en IFD et une forme clinique particulière.

Notre pourcentage de positivité IgE à 33,3% est concordant avec les chiffres de la littérature, qui vont de 11 à 41% (6,8,9,60).

En effet, pour Yayli *et al.* (6), 41% des patients atteints de PB avaient des dépôts linéaires d'IgE en IFD le long de la JDE, soit 18 patients sur 44. Dans 32% des cas de PB, les dépôts d'IgE étaient retrouvés de façon concomitante avec les IgG et les C3. Par ailleurs, les dépôts d'IgE et IgG ou IgE et C3 étaient retrouvés dans 2% des PB. De plus, 2 cas de PB (5%) ont été diagnostiqués sur les dépôts d'IgE seul et les critères cliniques. La moyenne d'âge des patients de cette étude était légèrement moins élevée que celle de notre population (76,5 versus 81 ans). Dans cette même étude, 28% des patients atteints de PB et IgE positives en IFD avaient des papules et plaques urticariennes. Les 2 patients ayant uniquement les IgE positives en IFD avaient des plaques eczématiformes excoriées et des plaques urticariennes.

Dans l'étude de Fania *et al.*(9), l'IFD anti-IgE était positive dans 26,9% des cas de PB « classiques », 16,6% des formes prurigo-like, 4,7% des dermatoses prurigineuses (prurit *sine materia*, prurigo). Nous retiendrons que la moyenne d'âge de cette étude était de 69,9 ans \pm 16,7 ans soit 11,1 années plus jeune que notre étude rendant alors difficile la comparaison des deux populations.

Nous n'avons pas montré de lien statistiquement significatif entre une forme clinique particulière et la positivité IgE, mais une tendance aux érosions ($p=0,178$) et aux placards urticariens ($p=0,192$). En revanche, nous pouvons souligner que notre effectif était plus important que celui des études sus-citées.

L'implication des IgE dans l'allergie et les parasitoses est connue. Elles auraient également un rôle dans certaines maladies auto-immunes comme la maladie de Basedow, la thyroïdite d'Hashimoto et le pemphigus vulgaire (61-63). La physiopathologie n'est pas encore clairement connue. Le rôle des IgE dans la pathogénèse de la PB est suggéré par plusieurs observations. Premièrement, les IgE totales sériques de patients atteints de PB sont souvent élevés et le taux est corrélé à la sévérité de la maladie (64).

De plus, Fairley *et al.* ont rapporté que l'injection d'IgE anti BP180 provenant de sérums de patients atteints de PB dans la peau humaine greffée chez la souris nude athymique reproduisait la phase initiale de la PB sur le plan clinique au bout de quelques heures (érythème en plaques), et histologique notamment l'infiltrat inflammatoire de mastocytes et éosinophiles (65).

Une étude de Zone *et al.* a montré que l'injection d'IgE monoclonale dirigée contre l'ectodomaine de BP180 sur des peaux humaines greffées sur des souris induisait certaines des caractéristiques histologiques de PB : infiltrat inflammatoire dermique à éosinophiles (66). L'injection d'IgG monoclonale dirigée contre l'ectodomaine de BP180 sur des peaux humaines greffées sur des souris n'induisait pas d'infiltrat inflammatoire dermique à éosinophile mais une réaction inflammatoire neutrophilique (67,68).

Tableau 8 : Manifestations clinico-biologiques d'injection IgG et IgE sur souris (65-68)

Ac administré à la souris	Manifestations cliniques	Manifestations histologiques
IgG anti BP180	Fragilité de la membrane basale	Décollement sous épidermique Réaction inflammatoire (neutrophiles)
IgE anti BP180	Plaques urticariennes œdème	Dégranulation mastocytaire, infiltrat à éosinophile, mastocyte, basophile

Les IgE auraient un rôle dans la pathogénie :

- Au stade initial de la PB, notamment en activant les basophiles et les mastocytes dermiques qui auraient des récepteurs IgE BP180 spécifiques à leur surface. La dégranulation mastocytaire et le relargage de tryptase sont associés à la séparation de la JDE (69). Par ailleurs, l'activation mastocytaire et basophile induit des symptômes de grattage, d'érythème et d'urticaire, présents mais non spécifiques de la PB. L'affinité des IgE sur leurs récepteurs mastocytaires serait plus grande que pour la membrane basale (65).
- Les IgE présentes au niveau de la membrane basale à la surface des kératinocytes auraient également un rôle : en effet, le traitement par anti-IgE (omalizumab) a permis une bonne régression des lésions dans quelques cas de PB réfractaires. Cependant le rôle de ce traitement est d'inhiber la dégranulation mastocytaire et basophiles IgE-médiée mais n'agit pas sur la composante membranaire, pouvant expliquer le caractère résiduel de certaines lésions (70). Messingham a démontré en 2011 que les IgG et IgE à la surface des kératinocytes de PB détruisaient le BP180 de l'hémi-desmosome et diminuaient donc sa cohésion avec la membrane basale. Par ailleurs, il a également démontré que les IgG et les IgE de la surface kératinocytaire stimulaient la synthèse de cytokines kératinocytaires IL6 et IL8 retrouvées dans le liquide de bulles des malades (71).

La population initiale était de 60 patients. Nous avons exclu 6 patients pour arrêt prématuré du traitement ayant pu provoquer ainsi une rechute.

Sur 54 patients, nous n'avons pas mis en évidence de facteur pronostique de marquage IgE en IFD sur la rechute de PB. Cependant, la littérature est exempte d'étude sur les PB en rechute et la recherche d'IgE en IFD.

5.2. Limites et forces de l'étude

5.2.1. Schéma de l'étude

Une partie de l'étude a été réalisée de façon rétrospective, entraînant un biais d'information par données manquantes.

Le manque de puissance est aussi à souligner. En effet, avec 60 patients, nous n'avons obtenu aucun résultat significatif, même si notre taux de positivité était concordant avec les études pré-existantes, qui contenaient moins de patients. Le calcul du nombre de sujet nécessaire a priori n'a pas été calculé.

Par ailleurs, notre étude était hospitalière et n'incluait pas les patients suivis par les dermatologues libéraux. Cependant la grande majorité des PB nécessite une hospitalisation initiale à la demande des dermatologues libéraux. Il se peut donc que notre cohorte ne soit pas totalement représentative de la population générale compte tenu de ce biais de recrutement.

5.2.2. Technique

Plusieurs limites peuvent être identifiées pouvant modifier le marquage IgE en IFD :

5.2.2.1. Le siège du prélèvement

La qualité du prélèvement est fondamentale pour un examen en IFD. Les biopsies doivent être suffisamment larges et profondes, en peau péri-bulleuse pour les DBAI. Les prélèvements ont été faits par des opérateurs différents et le lieu péri-bulleux n'était pas constamment mentionné.

5.2.2.2. Le transport du prélèvement vers le laboratoire

Il est fait dans un tube placé dans l'azote liquide, pour être stocké à -20°C . La congélation fixe le fragment. Elle conserve une bonne antigénicité tissulaire et augmente la rigidité tissulaire à la coupe.

Un manquement dans cette étape a pu dégrader le prélèvement et modifier l'antigénicité de la membrane basale (72).

5.2.2.3. Les anticorps

Les premiers Ac utilisés étaient polyclonaux. Leur production est rapide est simple mais ces réactifs ne sont pas totalement homogènes ni parfaitement reproductibles et peuvent contenir des Ac contaminants présents dans le sérum des animaux ayant servi à leur production. Les Ac polyclonaux reconnaissent tous les épitopes de l'antigène. Leur avidité pour l'antigène peut être faible.

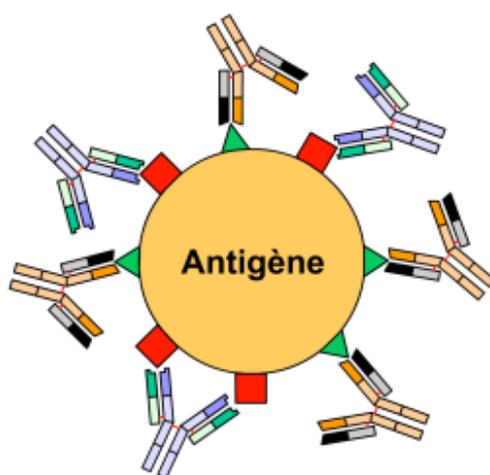


Figure 20 : Ac polyclonaux dirigés contre plusieurs épitopes de l'antigène

Pour palier à cette limite, les résultats douteux ont été vérifiés par un Ac monoclonal. Ces Ac sont produits par un clone de plasmocyte. Ils ne reconnaissent qu'un épitope. Cette technique est coûteuse et peu d'Ac sont obtenus.

Dans l'étude de Yayli *et al.*(6), l'Ac utilisé était un Ac polyclonal de lapin. Dans l'étude de Fania, l'anticorps était monoclonal d'origine murine (9).

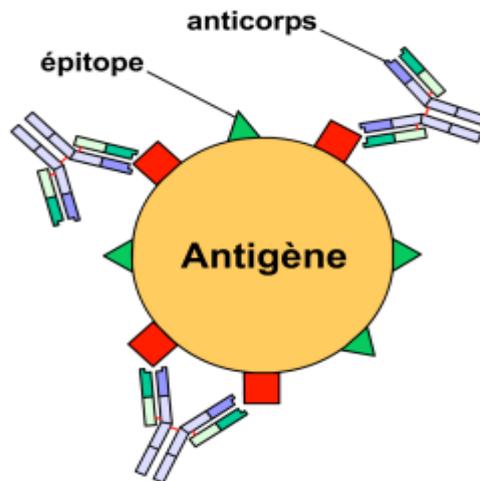


Figure 21 : Ac monoclonaux dirigés contre un seul épitope de l'antigène

Sur les 9 lames vérifiées, nous n'avons qu'un seul un résultat douteux avec les IgE polyclonales se révélant négatif avec le contrôle par IgE monoclonaux.

5.2.2.4. Le marquage

La sensibilité de l'IFD est définie par la quantité minimale de motifs antigéniques pouvant être détectée par cette technique. Elle dépend de plusieurs facteurs : respect du site de biopsie, fixation, transport, technique et lecture. Des difficultés dans l'une de ces étapes peuvent causer la survenue d'IFD « faux-négatives ».

La détection d'Ac anti-IgE le long de la membrane basale par IFD dans l'étude de Kaminska (69) était moins sensible que celle réalisée par immunoblot ou ELISA. Nous n'avons pas pu réaliser d'immunoblot ou test ELISA pour corrélation sérique et membranaire d'IgE pour une raison de coût trop élevé.

Par ailleurs, la fluorescence IgE est moins intense qu'en IgG. On peut suspecter une inhibition compétitive entre IgG et IgE le long de la membrane basale.

5.2.2.5. L'observation

Elle se fait au microscope optique équipé d'une source de rayonnement UV et de filtres d'excitation et d'arrêt convenable pour le type de fluorochrome utilisé.

La fluorescence observée est labile. On peut observer un phénomène de « fading » : décroissance rapide de la fluorescence lors de l'exposition des coupes aux UV. Cependant, dans notre étude, l'ancienneté des prélèvements n'influe pas sur la positivité du marquage ($p=0,262$).

Il existe des fluorescences parasites :

- Autofluorescence : fluorescence naturelle des tissus non traités soumis aux UV et au système optique utilisé. Elle est particulièrement marquée pour la couche granuleuse, les fibres collagène ou d'élastine.
- Marquage non spécifique : également nommé « bruit de fond », attribué à la présence de fluorochromes libres dans le tissu investigué et à la capacité des composants tissulaires à créer des liaisons ioniques sans spécificité.
- Marquage spécifique non désiré : dû à la présence d'Ac excédentaires dans les Ig marquées utilisées pour l'étude (problème de pureté des réactifs)

5.2.2.6. La subjectivité de l'interprétation

La distinction entre une immunofluorescence vraie et parasite requiert une certaine expérience. Il existe sans doute des variations d'interprétation des fluorescences fines, discrètes, méconnues par certains observateurs, interprétées comme non spécifiques ou positives par d'autres. Ceci peut expliquer la variabilité des résultats de l'IFD dans la littérature.

Dans l'étude de Yayli *et al.* (6), l'intensité des dépôts d'IgE était légère à modérée, et aucune n'était forte. Elle était comparable aux dépôts d'IgG mais moins intense que les C3.

Pour palier à ce problème, nous avons décidé de classer les résultats en positif ou négatif, sans graduation d'intensité et la lecture était faite par un opérateur unique et

entraîné. Une étude avec double lecture anatomo-pathologique en aveugle pourrait éviter ce biais.

5.2.3. Observance des patients

Notre étude a souligné également le problème d'observance au long cours des traitements locaux par dermocorticoïdes chez les malades atteints de PB malgré la prescription médicale : 6 patients sur 60 ont été exclus secondairement sur arrêt prématuré non médicalement encadré, entraînant une réapparition des lésions. Une action d'information renforcée pourrait être entreprise aux patients, à la famille et au personnel soignant par le biais de documents écrits disponibles sur le site internet du groupe français de bulles.

6. CONCLUSION

Notre étude a confirmé que les IgE ont un rôle dans la PB, par leur présence à un pourcentage non négligeable en IFD sur 60 patients. Nous n'avons pas pu dégager un critère clinique ou pronostique particulier pour cet anticorps anti-IgE en IFD, ce qui va à l'encontre des résultats de la littérature bien que notre effectif était plus important. Une étude prospective incluant un plus grand nombre de patients serait nécessaire pour confirmer ces résultats et confirmer ou non l'utilité de cette technique coûteuse.

La participation des IgE dans la PB est probable mais reste à définir pour de nouvelles cibles thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Duvert-Lehembre S, Joly P. Autoimmune blistering diseases. Rev Med Interne. juin 2013.
2. Joly P, Baricault S, Sparsa A, Bernard P, Bédane C, Duvert-Lehembre S, et al. Incidence and Mortality of Bullous Pemphigoid in France. J Invest Dermatol. août 2012;132(8):1998-2004.
3. Dimson OG, Giudice GJ, Fu CL, Van den Bergh F, Warren SJ, Janson MM, et al. Identification of a potential effector function for IgE autoantibodies in the organ-specific autoimmune disease bullous pemphigoid. J Invest Dermatol. mai 2003;120(5):784-788.
4. Delaporte E, Dubost-Brama A, Ghohestani R, Nicolas JF, Neyrinck JL, Bergoend H, et al. IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid. J Immunol Baltim Md 1950. oct 1996;157(8):3642-3647.
5. Messingham KAN, Noe MH, Chapman MA, Giudice GJ, Fairley JA. A novel ELISA reveals high frequencies of BP180-specific IgE production in bullous pemphigoid. J Immunol Methods. juill 2009;346(1-2):18-25.
6. Yayli S, Pelivani N, Beltraminelli H, Wirthmüller U, Beleznav Z, Horn M, et al. Detection of linear IgE deposits in bullous pemphigoid and mucous membrane pemphigoid: a useful clue for diagnosis. Br J Dermatol. 2011;165(5):1133-7.
7. Ishiura N, Fujimoto M, Watanabe R, Nakashima H, Kuwano Y, Yazawa N, et al. Serum levels of IgE anti-BP180 and anti-BP230 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid. J Dermatol Sci. févr 2008;49(2):153-161.
8. Provost TT, Tomasi TB Jr. Immunopathology of bullous pemphigoid. Basement membrane deposition of IgE, alternate pathway components and fibrin. Clin Exp Immunol. oct 1974;18(2):193-200.
9. Fania L, Caldarola G, Müller R, Brandt O, Pellicano R, Feliciani C, et al. IgE recognition of bullous pemphigoid BP180 and BP230 in BP patients and elderly individuals with pruritic dermatoses. Clin Immunol Orlando Fla. juin 2012;143(3):236-245.
10. Image issue de : <http://biologiedelapeau.fr/IMG/jpg/Jonction-dermo-epidermique-schema-web-francais.jpg>.
11. Image issue de : <http://www.sciencedirect.com/>
12. Tanaka T, Korman NJ, Shimizu H, Eady RA, Klaus-Kovtun V, Cehrs K, et al. Production of rabbit antibodies against carboxy-terminal epitopes encoded by bullous pemphigoid cDNA. J Invest Dermatol. mai 1990;94(5):617-623.

13. Amagai M, Hashimoto T, Tajima S, Inokuchi Y, Shimizu N, Saito M, et al. Partial cDNA cloning of the 230-kD mouse bullous pemphigoid antigen by use of a human monoclonal anti-basement membrane zone antibody. *J Invest Dermatol.* sept 1990;95(3):252-259.
14. Sawamura D, Li K, Chu ML, Uitto J. Human bullous pemphigoid antigen BPAG1. Amino acid sequences deduced from cloned cDNAs predict biologically important peptide segments and protein domains. *J Biol Chem.* sept 1991;266(27):17784-17790.
15. Green KJ, Virata ML, Elgart GW, Stanley JR, Parry DA. Comparative structural analysis of desmoplakin, bullous pemphigoid antigen and plectin: members of a new gene family involved in organization of intermediate filaments. *Int J Biol Macromol.* juin 1992;14(3):145-153.
16. Vaillant L, Bernard P, Joly P, Prost C, Labeille B, Bedane C, et al. Evaluation of clinical criteria for diagnosis of bullous pemphigoid. French Bullous Study Group. *Arch Dermatol.* sept 1998;134(9):1075-1080.
17. Joly P, Courville P, Lok C, Bernard P, Saiag P, Dreno B, et al. Clinical criteria for the diagnosis of bullous pemphigoid: a reevaluation according to immunoblot analysis of patient sera. *Dermatol Basel Switz.* 2004;208(1):16-20.
18. Levine N, Freilich A, Barland P. Localized pemphigoid simulating dyshidrosiform dermatitis. *Arch Dermatol.* mars 1979;115(3):320-321.
19. Schmidt E, Sitaru C, Schubert B, Wesselmann U, Kromminga A, Bröcker E-B, et al. Subacute prurigo variant of bullous pemphigoid: autoantibodies show the same specificity compared with classic bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* juill 2002;47(1):133-136.
20. Strohal R, Rappersberger K, Pehamberger H, Wolff K. Nonbullous pemphigoid: prodrome of bullous pemphigoid or a distinct pemphigoid variant? *J Am Acad Dermatol.* août 1993;29(2 Pt 2):293-299.
21. Cordel N, Courville P, Martel P, Musette P, Joly P. Extensive erosive bullous pemphigoid: an atypical and serious clinical variant. *Br J Dermatol.* mars 2002;146(3):537-539.
22. Lamb PM, Abell E, Tharp M, Frye R, Deng J-S. Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mars 2006;45(3):209-214.
23. Image issue de : <http://dermatologie.free.fr/cas32rep.html>
24. Image issue de : <http://www.dermis.net/bilder/CD033/550px/img0066.jpg>
25. Image issue de : <http://www.dermis.net/bilder/CD037/550px/img0061.jpg>
26. Bernard P, Venot J, Constant F, Bonnetblanc JM. Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol.* avr 1987;16(4):879-881.

27. Courville P, Kupfer I, Gilbert D, Thomine E, Metayer J, Joly P. Evaluation of histological criteria for bullous pemphigoid. Correlation with antigens recognized by immunoblotting of anti-epidermal autoantibodies. *Ann Pathol.* déc 2000;20(6):564-569.
28. Chaidemenos GC, Maltezos E, Chrysomallis F, Kouskoukis K, Kapetis E, Mourellou O, et al. Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mars 1998;37(3):206-210.
29. Gammon WR, Briggaman RA, Inman AO 3rd, Queen LL, Wheeler CE. Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin. *J Invest Dermatol.* févr 1984;82(2):139-144.
30. Machado P, Michalaki H, Roche P, Gaucherand M, Thivolet J, Nicolas JF. Serological diagnosis of bullous pemphigoid (BP): comparison of the sensitivity of indirect immunofluorescence on salt-split skin to immunoblotting. *Br J Dermatol.* mars 1992;126(3):236-241.
31. Gary A, Carvalho P, Louison J-B, Helot M-F, Gilbert D, Bernard P, et al. Relationship between clinical findings of patients with bullous pemphigoid and antigens recognized by their circulating antibasement membrane zone antibodies. *Ann Dermatol Vénéréologie.* avr 2004;131(4):333-337.
32. Tanaka M, Hashimoto T, Dykes PJ, Nishikawa T. Clinical manifestations in 100 Japanese bullous pemphigoid cases in relation to autoantigen profiles. *Clin Exp Dermatol.* janv 1996;21(1):23-27.
33. Feng S, Wu Q, Jin P, Lin L, Zhou W, Sang H, et al. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Int J Dermatol.* mars 2008;47(3):225-228.
34. Schmidt E, Obe K, Bröcker EB, Zillikens D. Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* févr 2000;136(2):174-178.
35. Kromminga A, Sitaru C, Hagel C, Herzog S, Zillikens D. Development of an ELISA for the detection of autoantibodies to BP230. *Clin Immunol Orlando Fla.* avr 2004;111(1):146-152.
36. Yoshida M, Hamada T, Amagai M, Hashimoto K, Uehara R, Yamaguchi K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay using bacterial recombinant proteins of human BP230 as a diagnostic tool for bullous pemphigoid. *J Dermatol Sci.* janv 2006;41(1):21-30.
37. Roussel A, Benichou J, Randriamanantany ZA, Gilbert D, Drenovska K, Houivet E, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the combination of bullous pemphigoid antigens 1 and 2 in the diagnosis of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* mars 2011;147(3):293-298.

38. Prost C, Labeille B, Chaussade V, Guillaume JC, Martin N, Dubertret L. Immunoelectron microscopy in subepidermal autoimmune bullous diseases: a prospective study of IgG and C3 bound in vivo in 32 patients. *J Invest Dermatol.* déc 1987;89(6):567-573.
39. Bernard P, Bedane C, Prost C, Ingen-Housz-Oro S, Joly P, Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. Bullous pemphigoid. Guidelines for the diagnosis and treatment. Centres de référence des maladies bulleuses auto-immunes. Société Française de Dermatologie. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mars 2011;138(3):247-251.
40. Berk MA, Lorincz AL. The treatment of bullous pemphigoid with tetracycline and niacinamide. A preliminary report. *Arch Dermatol.* juin 1986;122(6):670-674.
41. Sánchez Miralles E, Nuñez Cabezón M, Ledo Pozueta A. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol.* févr 1994;30(2 Pt 1):291.
42. Thomas I, Khorenian S, Arbesfeld DM. Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline. *J Am Acad Dermatol.* janv 1993;28(1):74-77.
43. Reguiaï Z, Tchen T, Perceau G, Bernard P. Efficacy of rituximab in a case of refractory bullous pemphigoid. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2009;136(5):431-434.
44. Kasperkiewicz M, Shimanovich I, Ludwig RJ, Rose C, Zillikens D, Schmidt E. Rituximab for treatment-refractory pemphigus and pemphigoid: a case series of 17 patients. *J Am Acad Dermatol.* sept 2011;65(3):552-558.
45. Lourari S, Herve C, Doffoel-Hantz V, Meyer N, Bulai-Livideanu C, Viraben R, et al. Bullous and mucous membrane pemphigoid show a mixed response to rituximab: experience in seven patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* oct 2011;25(10):1238-1240.
46. Bastuji-Garin S, Joly P, Picard-Dahan C, Bernard P, Vaillant L, Pauwels C, et al. Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study. *Arch Dermatol.* mars 1996;132(3):272-276.
47. Chuang TY, Korkij W, Soltani K, Clayman J, Cook J. Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* déc 1984;11(6):1099-1102.
48. Grattan CE. Evidence of an association between bullous pemphigoid and psoriasis. *Br J Dermatol.* sept 1985;113(3):281-283.
49. Masouyé I, Schmied E, Didierjean L, Abba Z, Saurat JH. Bullous pemphigoid and multiple sclerosis: more than a coincidence? Report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* juill 1989;21(1):63-68.

50. Cordel N, Chosidow O, Hellot M-F, Delaporte E, Lok C, Vaillant L, et al. Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid. *Dermatol Basel Switz.* 2007;215(3):187-191.
51. Chosidow O, Doppler V, Bensimon G, Joly P, Salachas F, Lacomblez L, et al. Bullous pemphigoid and amyotrophic lateral sclerosis: a new clue for understanding the bullous disease? *Arch Dermatol.* avr 2000;136(4):521-524.
52. Stinco G, Codutti R, Scarbolo M, Valent F, Patrone P. A retrospective epidemiological study on the association of bullous pemphigoid and neurological diseases. *Acta Derm Venereol.* 2005;85(2):136-139.
53. Foureur N, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Picard-Dahan C, Grossin M, Belaich S, et al. Bullous pemphigoid in a leg affected with hemiparesia: a possible relation of neurological diseases with bullous pemphigoid? *Eur J Dermatol EJD.* juin 2001;11(3):230-233.
54. Foureur N, Mignot S, Senet P, Verpillat P, Picard-Dahan C, Crickx B, et al. Correlation between the presence of type-2 anti-pemphigoid antibodies and dementia in elderly subjects with no clinical signs of pemphigoid. *Ann Dermatol Vénéréologie.* mai 2006;133(5 Pt 1):439-443.
55. Bunker CB, Brown E. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol.* oct 1993;129(4):502.
56. Long CC, Lever LR, Marks R. Unilateral bullous pemphigoid in a hemiplegic patient. *Br J Dermatol.* juin 1992;126(6):614-616.
57. Bastuji-Garin S, Joly P, Lemordant P, Sparsa A, Bedane C, Delaporte E, et al. Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study. *J Invest Dermatol.* mars 2011;131(3):637-643.
58. Bernard P, Reguiai Z, Tancrède-Bohin E, Cordel N, Plantin P, Pauwels C, et al. Risk factors for relapse in patients with bullous pemphigoid in clinical remission: a multicenter, prospective, cohort study. *Arch Dermatol.* mai 2009;145(5):537-542.
59. Iwata Y, Komura K, Koderu M, Usuda T, Yokoyama Y, Hara T, et al. Correlation of IgE autoantibody to BP180 with a severe form of bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* janv 2008;144(1):41-48.
60. Parodi A, Rebora A. Serum IgE antibodies bind to the epidermal side of the basement membrane zone splits in bullous pemphigoid. *Br J Dermatol.* mai 1992;126(5):526-527.
61. Guo J, Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid peroxidase autoantibodies of IgE class in thyroid autoimmunity. *Clin Immunol Immunopathol.* févr 1997;82(2):157-162.
62. Nagel A, Lang A, Engel D, Podstawa E, Hunzelmann N, de Pita O, et al. Clinical activity of pemphigus vulgaris relates to IgE autoantibodies against desmoglein 3. *Clin Immunol.* mars 2010;134(3):320-330.

63. Sato A, Takemura Y, Yamada T, Ohtsuka H, Sakai H, Miyahara Y, et al. A possible role of immunoglobulin E in patients with hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1999;84(10):3602-3605.
64. Asbrink E, Hovmark A. Serum IgE levels in patients with bullous pemphigoid and its correlation to the activity of the disease and anti-basement membrane zone antibodies. *Acta Derm Venereol.* 1984;64(3):243-246.
65. Fairley JA, Burnett CT, Fu C-L, Larson DL, Fleming MG, Giudice GJ. A pathogenic role for IgE in autoimmunity: bullous pemphigoid IgE reproduces the early phase of lesion development in human skin grafted to nu/nu mice. *J Invest Dermatol.* nov 2007;127(11):2605-2611.
66. Zone JJ, Taylor T, Hull C, Schmidt L, Meyer L. IgE basement membrane zone antibodies induce eosinophil infiltration and histological blisters in engrafted human skin on SCID mice. *J Invest Dermatol.* mai 2007;127(5):1167-1174.
67. Leighty L, Li N, Diaz LA, Liu Z. Experimental models for the autoimmune and inflammatory blistering disease, Bullous pemphigoid. *Arch Dermatol Res.* nov 2007;299(9):417-422.
68. Liu Z, Diaz LA. Bullous pemphigoid: end of the century overview. *J Dermatol.* nov 2001;28(11):647-650.
69. Kaminska R, Helisalmi P, Harvima RJ, Naukkarinen A, Horsmanheimo M, Harvima IT. Focal dermal-epidermal separation and fibronectin cleavage in basement membrane by human mast cell tryptase. *J Invest Dermatol.* oct 1999;113(4):567-573.
70. Fairley JA, Baum CL, Brandt DS, Messingham KAN. Pathogenicity of IgE in autoimmunity: successful treatment of bullous pemphigoid with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2009;123(3):704-705.
71. Messingham KN, Srikantha R, DeGueme AM, Fairley JA. FcR-Independent Effects of IgE and IgG Autoantibodies in Bullous Pemphigoid. *J Immunol.* janv 2011;187(1):553-560.
72. Jedlickova H, Racovska J, Niedermeier A, Feit J, Hertl M. Anti-basement membrane zone antibodies in elderly patients with pruritic disorders and diabetes mellitus. *Eur J Dermatol.* oct 2008;18(5):534-538.

RESUME

INTRODUCTION

La pemphigoïde bulleuse (PB) est la plus fréquente des dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) de l'adulte. Elle est caractérisée par l'existence d'anticorps qui se fixent sur des héli-desmosomes. Le diagnostic est clinique et confirmé par l'immunofluorescence directe (IFD) identifiant des dépôts linéaires d'IgG et/ou de C3 le long de la membrane basale (MB) de l'épiderme. Plusieurs études ont décrit un rôle des IgE dans cette pathologie.

OBJECTIFS

Rechercher une corrélation entre le dépôt d'IgE le long de la MB épidermique en immunofluorescence directe et une présentation clinique particulière. Déterminer l'implication pronostique de ce marquage.

METHODES

Une étude rétrospective répertoriant les cas incidents de PB de janvier 2010 à juin 2013 au Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers a été réalisée. Tous les patients présentant une PB confirmée par l'IFD ont été inclus. Un marquage à l'aide d'anticorps anti-IgE en IFD a été appliqué sur biopsie cutanée.

RESULTATS

Soixante patients ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen était de 81 ans. Le taux de positivité IgE en IFD était de 33,3%, concordant avec les chiffres de la littérature. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la positivité de ce marquage et une forme clinique particulière. Pour 54 patients, le marquage IgE n'était pas corrélé à l'existence de rechute ($p=0,336$). Dans notre série de patients, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre le marquage IgE en IFD et une forme clinique particulière, ni d'implication pronostique.

CONCLUSION

L'implication des IgE dans ces manifestations cliniques particulières et dans le pronostic de cette dermatose reste en suspens du fait de 2 études précédentes de moindre effectif montrant une association de ce marquage avec des plaques urticariennes et des formes plus sévères. Ce rôle reste à définir pour envisager de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots clés :

Pemphigoïde bulleuse - Immunofluorescence directe - Marquage IgE - Facteurs clinique et pronostique.

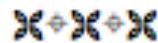


UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

